



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

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

**Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet)**

Vom 1. September 2016

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	15
4. Verfahrensablauf .....	15
5. Beschluss .....	17
6. Anhang .....	25
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	25
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>29</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	29
2. Bewertungsentscheidung .....	29
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	29
2.2 Nutzenbewertung .....	29
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	29
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	29
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29
2.2.4 Therapiekosten .....	29
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>30</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	31
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	35
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	36
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	36
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	37
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	38

5.1	Stellungnahme von Lilly Deutschland GmbH.....	38
5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. ....	82
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie .....	88
5.4	Stellungnahme der Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft.....	105
5.5	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft .....	110
5.6	Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA.....	127
5.7	Stellungnahme von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG.....	135
5.8	Stellungnahme von Novartis Pharma GmbH .....	143
5.9	Stellungnahme von Roche Pharma AG .....	149
5.10	Stellungnahme von Medac GmbH.....	157
5.11	Stellungnahme vom Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	162
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>167</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	167
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	182

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Am 25. Januar 2016 hat Ramucirumab (Cyramza<sup>®</sup>) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten: „Ramucirumab ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach Platin-haltiger Chemotherapie.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. Februar 2016, d.h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ramucirumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2016 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 Ramucirumab 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 vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Ramucirumab 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 Ramucirumab (neues AWG (Cyramza®) gemäß Fachinformation)

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 Platin-haltiger Chemotherapie.

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach einer Platin-haltigen Chemotherapie ist:

- 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)

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

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

zu 1. Neben Ramucirumab sind im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen grundsätzlich zugelassen:

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

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.

zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten: Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC

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

Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

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

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

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

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

zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASL<sup>2</sup>, UIC<sup>3</sup>), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorstadiologie, Treibermutationen und dem Therapiewunsch des Patienten.

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

<sup>2</sup> IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer

<sup>3</sup> UIC = Union for International Cancer Control, 7. Auflage

Für Patienten mit NSCLC, bei denen nach einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz mit Docetaxel, Pemetrexed, Erlotinib, Gefitinib und Crizotinib, teilweise in Abhängigkeit von vorliegenden Treibermutationen, mehrere Therapieoptionen zur Verfügung.

Eine Überlegenheit im therapeutischen Nutzen für Gefitinib oder Erlotinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed bei TKI-naiven Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, weshalb diese unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus als gleichermaßen zweckmäßige alternative Vergleichstherapien bestimmt worden sind. Dem Wirkstoff Crizotinib wurde vom G-BA in der Zweitlinientherapie gegenüber Docetaxel/Pemetrexed ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert. Dieser Beschluss war bis zum 1. Juli 2016 befristet, ein erneutes Nutzenbewertungsverfahren wird zurzeit durchgeführt. Für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen wird vom G-BA neben Crizotinib deshalb weiterhin auch eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed als Therapieoption und damit als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Mit Nintedanib und Nivolumab stehen für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Afatinib ist zwar unabhängig von Therapielinien zu Behandlung von TKI-naiven Patienten zugelassen, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen wurde vom G-BA allerdings nur in der Erstlinientherapie gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed bei Patienten mit EGFR-Mutation Del19 festgestellt.

Afatinib, Nintedanib und Nivolumab werden deshalb vom G-BA nicht als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für Ramucirumab angesehen.

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

#### Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Gegenüber dem Wortlaut der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird festgestellt, dass Crizotinib nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen, die noch nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden, eine Therapieoption darstellt. Dies ist nötig, da Crizotinib seit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch zur Behandlung von therapienaiven Patienten zugelassen wurde. Weiterhin wird Afatinib in der Aufzählung von Wirkstoffen ergänzt, nach deren Vorbehandlung keine Therapie mit Erlotinib oder Gefitinib erfolgen soll. Die Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Dossierbewertung nicht erforderlich.

#### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ramucirumab wie folgt bewertet:

Für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach einer Platin-haltigen Chemotherapie ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen wird kein Zusatznutzen von Ramucirumab festgestellt. Auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ist daher ein Zusatznutzen nicht belegt.

## Begründung:

Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der Pivotal-Studie REVEL.

In dieser randomisierten, doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie wurden insgesamt 1253 Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel (628 Patienten) oder Docetaxel in Kombination mit Placebo (625 Patienten) zugeteilt.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) im Krankheitsstadium IV<sup>5</sup> mit Krankheitsprogression nach einer einzigen vorausgegangenen Platin-haltigen Chemotherapie für dieses Krankheitsstadium. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt der Randomisierung einen ECOG Performance Status von 0 oder 1 aufweisen. Ausgeschlossen wurden unter anderem Patienten mit einem relevanten Risiko für das Auftreten von Blutungen.

Die Studienteilnehmer waren durchschnittlich 61 Jahre alt und mehrheitlich Raucher (80%). Adenokarzinome lagen in der untersuchten Population häufiger vor als Plattenepithelkarzinome (58% versus 26%). Der überwiegende Teil der Patienten wurde nicht auf eventuell vorhandene Treibermutationen untersucht (EGFR/ALK).

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Als sekundäre Endpunkte wurden das progressionsfreie Überleben, die Krankheitssymptomatik, der Gesundheitszustand sowie unerwünschte Ereignisse erhoben. Nach Abbruch der Studienbehandlung konnten die Patienten weitere systemische Krebstherapien erhalten, ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe war nicht vorgesehen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend dargestellten Ergebnisse der Studie JVCG werden im vorliegenden Verfahren nicht berücksichtigt. Bei der Studie JVCG handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber Docetaxel in Kombination mit Placebo, die Übertragbarkeit von Ergebnissen einer ausschließlich in japanischen Zentren durchgeführten Studie auf den deutschen Versorgungskontext wird jedoch in diesem Anwendungsgebiet in Frage gestellt.

## Ausmaß des Zusatznutzens

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie REVEL als primärer Endpunkt erhoben und war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache.

Für die Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte sich gegenüber Docetaxel in Kombination mit Placebo eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio (HR) 0,86; 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,75; 0,98];  $p = 0,023$ ). Die mediane Überlebenszeit im Verumarm (10,51 Monate) war gegenüber der medianen Überlebenszeit im Kontrollarm (9,13 Monaten) um 1,38 Monate verlängert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor (Interaktionstest:  $p = 0,004$ ). Bei Patienten  $\geq 65$  Jahre hatte Ramucirumab keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit (HR 1,10; 95%-KI [0,89; 1,36],

<sup>5</sup> American Joint Committee on Cancer, 7. Auflage

p = 0,393), positive Effekte (HR 0,74; 95%-KI [0,62; 0,87], p < 0,001) zeigten sich nur bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre).

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie REVEL als sekundärer Endpunkt erhoben und war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Zum Nachweis einer Progression anhand der RECIST<sub>6</sub>-Kriterien wurden bildgebende Verfahren (Computertomographie, Magnetresonanztomographie) verwendet, die alle sechs Wochen durchgeführt wurden.

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 4,50 Monate für die Ramucirumab-Docetaxel-Kombination gegenüber 3,02 Monaten in der Kontrollgruppe (absolute Differenz: 1,48 Monate). Der Unterschied ist statistisch signifikant (HR 0,76; 95%-KI [0,68; 0,86], p < 0,001).

Auch für den Endpunkt PFS liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor (Interaktionstest: p = 0,004). Bei Patienten ≥ 65 Jahre hatte Ramucirumab keinen signifikanten Einfluss auf die progressionsfreie Überlebenszeit (HR 0,98; 95%-KI [0,81; 1,19], p = 0,824), positive Effekte (HR 0,68; 95%-KI [0,59; 0,79], p < 0,001) zeigten sich nur bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

#### *LCSS (Lung Cancer Symptom Scale), ASBI - Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik*

Zur Erhebung der Krankheitssymptomatik wurde der LCSS-Fragebogen verwendet. Ein Mittelwert der sechs Symptomskalen des Fragebogens kann als Average Symptom Burden Index (ASBI) ausgewertet werden und dient zur Erhebung der indikationsspezifischen Symptomatik. Die Schwere der Symptome wird auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 100 mm Länge durch den Patienten markiert, wobei 0 dem geringsten und 100 dem stärksten Ausmaß des Symptoms entspricht.

Zeit bis zur Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Zunahme um mindestens 15 mm. Jeder Patient musste den Fragebogen zu jedem Zyklusende (alle 21 Tage) sowie letztmalig 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation ausfüllen.

Für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, erhoben mittels ASBI des Fragebogens LCSS, zeigte sich in der Studie REVEL kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR 0,93; 95%-KI [0,75; 1,15], p = 0,510).

#### *Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)*

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie REVEL mittels der VAS (visuelle Analogskala) des Fragebogens EQ-5D, wobei 0 das schlechteste und 100 das beste Ergebnis darstellt. Jeder Patient musste den Fragebogen zum Ende jedes Zyklus (alle 21 Tage) sowie letztmalig 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation ausfüllen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen Auswertungen der Studie REVEL nur auf Grundlage von weniger als 70 % der Patienten vor. Damit ist ein bedeutsamer Teil der Pati-

<sup>6</sup> Response Evaluation Criteria In Solid Tumors



enten nicht in der Auswertung berücksichtigt, sodass die zugehörigen Ergebnisse für diesen Endpunkt nicht valide sind und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Endpunktkategorie Lebensqualität legt der pharmazeutische Unternehmer Analysen zum Gesamtscore des Fragebogens LCSS sowie der VAS des EQ-5D vor.

Der LCSS-Gesamtscore ist jedoch nicht für die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität validiert. Die Ergebnisse zur Symptomatik, erhoben mittels des ASBI des Fragebogens LCSS, wurden bereits, wie auch die Ergebnisse der VAS des EQ-5D, der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

Somit sind keine relevanten Daten für eine Bewertung der Effekte von Ramucirumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität vorhanden.

### Nebenwirkungen

Die mediane Behandlungsdauer betrug 15 Wochen im Verumarm und 12 Wochen im Kontrollarm. Nebenwirkungen wurden bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation erhoben.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für den Endpunkt SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt SUE liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor (Interaktionstest:  $p < 0,001$ ). Bei Patienten  $\geq 65$  Jahre zeigte Ramucirumab einen negativen Einfluss auf die Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUEs (HR 1,54; 95%-KI [1,17; 2,03],  $p = 0,002$ ). Jüngere Patienten ( $< 65$  Jahre) profitierten von einer Behandlung mit Ramucirumab bezogen auf die Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUEs (HR 0,70; 95%-KI [0,56; 0,87],  $p = 0,001$ ).

#### *Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber Docetaxel in Kombination mit Placebo (HR 1,21; 95%-KI [1,06; 1,38],  $p = 0,004$ ).

#### *Therapieabbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber Docetaxel in Kombination mit Placebo. Es brachen mehr Patienten im Verumarm die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab, als im Kontrollarm (RR: 1,79; 95%-KI [1,18; 2,71],  $p = 0,006$ ).

#### *Spezifische UE: Stomatitis (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), febrile Neutropenien (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) und Blutungen/Hämorrhagien*

Für die spezifischen UE-Endpunkte Stomatitis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), febrile Neutropenien (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Blutungen/Hämorrhagien zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel im Vergleich zum Kontrollarm (HR 2,59; 95%-KI [1,26; 5,36],  $p = 0,008$ ; HR 1,90; 95%-KI [1,48; 2,44],  $p < 0,001$ ; HR 1,55; 95%-KI [1,13; 2,13],  $p = 0,006$ ). Die betreffenden UEs traten im Verumarm häufiger und früher auf als im Kontrollarm.

Antiangiogene Wirkstoffe wie Ramucirumab können das Risiko für Blutungen erhöhen. Bei der Beurteilung der Nebenwirkung Blutungen/Hämorrhagien ist zu berücksichtigen, dass sowohl NSCLC-Patienten mit einer früheren Lungenblutung als auch Patienten mit dem Nachweis für eine Tumorkavitation, Tumorinvasion oder Einbeziehung großer Blutgefäße von der Teilnahme an der Studie REVEL ausgeschlossen waren. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit jeglicher Art an therapeutischer Antikoagulation und/oder chronischer

Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs) oder Antithrombotika<sup>7</sup>. Die Ergebnisse der Studie REVEL sind daher für diese, in der Indikation Lungenkarzinom bedeutsame Nebenwirkung, nur sehr eingeschränkt aussagekräftig.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Ramucirumab liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Es zeigt sich eine geringfügige Verlängerung der medianen Überlebensdauer, der allerdings relevante Nachteile bezogen auf Nebenwirkungen gegenüberstehen. Signifikante Effekte auf die Krankheitssymptomatik konnten nicht festgestellt werden, valide Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen nicht vor.

Die Übertragbarkeit von Ergebnissen der Studie REVEL auf die Patienten in der GKV wird vom G-BA in Frage gestellt:

Die Vorteile im Gesamtüberleben wurden bei Patienten gezeigt, welche sich hinsichtlich des Alters von denen in der praktischen klinischen Versorgung anzutreffenden Patienten unterscheiden: Der Altersmedian der Studienteilnehmer lag bei 62 Jahren, das mittlere Erkrankungsalter beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom liegt in Deutschland jedoch zwischen 69 und 70 Jahren<sup>8</sup>. Dies ist vor dem Hintergrund einer belegten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ von besonderer Relevanz. Bei Patienten  $\geq 65$  Jahre hatte Ramucirumab keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten jedoch häufiger und früher auf, als unter der Monotherapie mit Docetaxel im Vergleichsarm.

Weiterhin wurden relevante Teilpopulationen im Anwendungsgebiet, wie Patienten mit einem erhöhten Risiko für Blutungen oder Patienten mit einem ECOG Performance Status  $> 1$ , in der Studie REVEL aufgrund der gewählten Ausschlusskriterien nicht untersucht. Daher ist die Übertragbarkeit auf die in der Versorgung relevante Population eingeschränkt und mögliche Risiken für diese Patienten sind schwer zu beurteilen.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen, des Fehlens von belastbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der vorliegenden Unsicherheit bezogen auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die klinische Behandlungspraxis, gelangt der G-BA in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass die patientenrelevanten negativen Effekte des neuen Wirkstoffs und die Unsicherheit der Datengrundlage derart von Bedeutung sind, dass der mögliche Vorteil hinsichtlich der erzielten geringen Verlängerung der Überlebensdauer im Rahmen der Zulassungsstudie REVEL in der Gesamtbewertung des neuen Wirkstoffs nicht überwiegt.

Trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ wird im vorliegenden Fall keine Aufteilung der Gesamtpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen, da eine starre Altersgrenze zur getrennten Ableitung eines Zusatznutzens (Patienten  $< 65$  Jahre oder Patienten  $\geq 65$  Jahre) unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität als problematisch erscheint. So fließen neben dem kalendarischen Alter unter anderem auch der Allgemeinzustand und die vorliegende Komorbidität in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein.

Im Ergebnis wird festgestellt, dass für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach einer Platin-haltigen Chemotherapie ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

<sup>7</sup> Die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) in einer Dosierung von bis zu 325 mg/Tag war erlaubt.

<sup>8</sup> Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2011/2012.

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

Die Anzahl der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, die für eine Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel infrage kommt, bezieht sich auf die vom IQWiG in der Dossierbewertung durchgeführten Berechnungen.

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird als Untergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2016 (85 657) und für die Obergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2015 plus die erwartete Inzidenz für 2016 (84 114 + 57 245) herangezogen. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass sowohl alle inzidenten Fälle eines Jahres eine Erstlinientherapie erhalten können als auch alle Fälle der 5-Jahres-Prävalenz für eine Folgetherapie infrage kommen.

Über sechs Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 - 82 %.
2. Davon befinden sich 61,6 - 66,1 % der Patienten im Stadium IIIB/IV.
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 - 78,5 % der Fälle durchgeführt.
4. Es wird angenommen, dass bei 66,3 % der NSCLC-Patienten eine Platin-haltige Erstlinienchemotherapie durchgeführt wird.
5. Nach einer Platin-haltigen Erstlinienchemotherapie kommt in 31,3 - 44,4 % der Fälle eine Zweitlinientherapie infrage.
6. Ein Anteil von 86,8 % der deutschen Bevölkerung ist GKV-versichert.

Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die genannten Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der Unsicherheiten sind jedoch sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cyramza® (Wirkstoff: Ramucirumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Juli 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002829/WC500180724.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf)

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

Patienten mit einem erhöhten Risiko für Blutungen wurden in der Studie REVEL nicht untersucht.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2016).

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Ramucirumab wird die entsprechend der Fachinformation für Cyramza® (Stand: Januar 2016) empfohlene Dosierung zugrunde gelegt. Die Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit von Körperoberfläche oder Körpergewicht dosiert werden, wird ein Standardpatient (gemäß Mikrozensus 2013) mit einem Kör-

pergewicht von 76,3 kg und einer Körpergröße von 1,72 m zugrunde gelegt. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup> (nach Du Bois 1916).

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ramucirumab	alle 21 Tage 10 mg/kg 763,0 mg	17 Zyklen	1	17
Docetaxel	alle 21 Tage 75 mg/m <sup>2</sup> 141,8 mg	17 Zyklen	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel	alle 21 Tage 75 mg/m <sup>2</sup> 141,8 mg	17 Zyklen	1	17
Pemetrexed	alle 21 Tage 500 mg/m <sup>2</sup> 945,0 mg	17 Zyklen	1	17
Erlotinib	kontinuierlich 150 mg 1x täglich	kontinuierlich	365	365
Gefitinib	kontinuierlich 250 mg 1x täglich	kontinuierlich	365	365
Crizotinib	kontinuierlich 250 mg 2x täglich	kontinuierlich	365	365

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ramucirumab	10 mg/ml	763,0 mg	3 x 100 mg	17	51 Dfl.
			1 x 500 mg	17	17 Dfl.
Docetaxel	20 mg/ml	141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 Dfl.
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Docetaxel	20 mg/ml	141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 Dfl.
Pemetrexed	500 mg	945,0 mg	2 x 500 mg	17	34 Dfl.
Erlotinib	150 mg	150 mg	1 Tabl.	365	365 Tabl.
Gefitinib	250 mg	250 mg	1 Tabl.	365	365 Tabl.
Crizotinib	250 mg	500 mg	2 Tabl.	365	730 Tabl.
Jeweils größte Packung Dfl.: Durchstechflaschen, Tabl.: Tabletten					

### Kosten:

#### Kosten der Arzneimittel:

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Ramucirumab	647,75 € 100 mg (10 ml), 1 Durchstechflasche	610,72 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 35,26 € <sup>4</sup> ]
Ramucirumab	3 143,93 € 500 mg (50 ml), 1 Durchstechflasche	2 965,88 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 176,28 € <sup>4</sup> ]
Docetaxel	1 396,73 € 160 mg (8 ml), 1 Durchstechflasche	1 329,20 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 65,76 € <sup>4</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Docetaxel	1 396,73 € 160 mg (8 ml), 1 Durchstechflasche	1 329,20 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 65,76 € <sup>4</sup> ]
Pemetrexed	2 533,24 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	2 077,31 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 454,16 € <sup>4</sup> ]
Erlotinib	2 887,67 € 150 mg, 30 Tabletten	2 663,74 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 222,16 € <sup>4</sup> ]
Gefitinib	3 458,64 € 250 mg, 30 Tabletten	3 262,62 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 194,25 € <sup>4</sup> ]
Crizotinib	6 087,77 <sup>5</sup> € 250 mg, 60 Tabletten	6 086,00 € [1,77 € <sup>3</sup> ]
Stand Lauer-Taxe: 15. August 2016		
<sup>3</sup> Rabatt nach 130 SGB V		
<sup>4</sup> Rabatt nach § 130a SGB V		
<sup>5</sup> Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer)		

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

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung, hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

### Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung oder einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 25. Februar 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

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

### **3. Bürokratiekosten**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 1. September 2014, eingegangen am 4. September 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Oktober 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 10. November 2014 statt.

Am 24. Februar 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ramucirumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. Februar 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ramucirumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Mai 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Juli 2016 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. August 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. September 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Juli 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Juli 2016 2. August 2016 16. August 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. August 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. September 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



# Beschluss



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer- tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet)**

Vom 1. September 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. September 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 4. August 2016 (BAnz AT 31.08.2016 B3), wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ramucirumab in der Fassung des Beschlusses vom 16. Juli 2015 (BAnz AT 18.08.2015 B2) nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

## „Ramucirumab

Beschluss vom: 1. September 2016

In Kraft getreten am: 1. September 2016

BAnz AT 22.09.2016 B3

### 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.“

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

#### 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.

**Studienergebnisse nach Endpunkten (Studie REVEL):**

Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + Docetaxel		Kontrollgruppe Placebo + Docetaxel		Intervention vs. Kon- trolle
	N	Monate (Medi- an) [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Monate (Medi- an) [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert Absolute Differenz
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben (OS)					
	628	10,51 [9,53; 11,24] 428 (68,2)	625	9,13 [8,44; 10,02] 456 (73,0)	0,86 [0,75; 0,98] 0,023 + 1,38 Monate
Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ (p = 0,004) für den Endpunkt OS					
<i>Patienten &lt; 65 Jahre</i>	391	11,33 [10,28; 12,55] 252 (64,5)	407	8,90 [7,36; 10,18] 301 (74,0)	0,74 [0,62; 0,87] < 0,001 + 2,43 Monate
<i>Patienten ≥ 65 Jahre</i>	237	9,20 [7,62; 10,32] 176 (74,3)	218	9,26 [8,54; 10,97] 155 (71,1)	1,10 [0,89; 1,36] 0,393
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>9</sup>					
	628	4,50 [4,21; 5,36] 558 (88,9)	625	3,02 [2,79; 3,94] 583 (93,3)	0,76 [0,68; 0,86] < 0,001 + 1,48 Monate
Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ (p < 0,004) für den Endpunkt PFS					
<i>Patienten &lt; 65 Jahre</i>	391	4,83 [4,17; 5,52] 347 (88,7)	407	2,79 [2,60; 3,02] 383 (94,1)	0,68 [0,59; 0,79] < 0,001 + 2,04 Monate
<i>Patienten ≥ 65 Jahre</i>	237	4,37 [3,98; 4,86] 211 (89,0)	218	4,14 [3,22; 4,57] 200 (91,7)	0,98 [0,81; 1,19] 0,824
LCSS, ASBI - Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik					
	628	22,34 [11,76; 22,34] 180 (28,7)	625	9,17 [7,62; n. e.] 178 (28,5)	0,93 [0,75; 1,15] 0,510
Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)					
Keine verwertbaren Daten					

<sup>9</sup> Daten aus: Dossier Ramucirumab NSCLC Modul 4A

Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + Docetaxel		Kontrollgruppe Placebo + Docetaxel		Intervention vs. Kon- trolle
	N	Monate (Medi- an) [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Monate (Medi- an) [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert Absolute Differenz
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE	627	k.A. 613 (97,8)	618	k.A. 594 (96,1)	-
SUE	627	8,3 [5,3; n.e.] 269 (42,9)	618	6,0 [4,9; 9,8] 262 (42,4)	0,96 [0,81; 1,13] 0,580
Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ (p < 0,001) für den Endpunkt SUE					
<i>Patienten &lt; 65 Jahre</i>	390	19,3 [8,3; n.e.] 141 (36,2)	404	5,1 [4,0; 9,8] 175 (43,3)	0,70 [0,56; 0,87] 0,001 + 14,2 Monate
<i>Patienten ≥ 65 Jahre</i>	237	2,8 [1,8; 5,3] 128 (54,0)	214	7,4 [5,5; n.e.] 87 (40,7)	1,54 [1,17; 2,03] 0,002 - 4,6 Monate
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	627	0,3 [0,3; 0,4] 495 (78,9)	618	0,8 [0,4; 1,0] 444 (71,8)	1,21 [1,06; 1,38] 0,004 - 0,5 Monate
Therapieabbruch wegen UE	627	n.e. 58 (9,3)	618	n.e. 32 (5,2)	RR: 1,79 [1,18; 2,71] 0,006
<b>Spezifische UE</b>					
Stomatitis (CTCAE-Grad ≥ 3) <sup>10</sup>	627	k.A. 27 (4,3)	618	k.A. 10 (1,6)	2,59 [1,26; 5,36] 0,008
Blutungen / Hämorrhagien	627	n.e. 181 (28,9)	618	n.e. 94 (15,2)	1,90 [1,48; 2,44] < 0,001
Febrile Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) <sup>10</sup>	627	k.A. 100 (15,9)	618	k.A. 62 (10,0)	1,55 [1,13; 2,13] 0,006

<sup>10</sup> Daten aus: Schriftliche Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers

Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + Docetaxel		Kontrollgruppe Placebo + Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
<b>Nebenwirkungen</b>				
UEs CTCAE-Grad $\geq 3$ die bei $\geq 2$ % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten				
Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad $\geq 3$	627	495 (78,9)	618	444 (71,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (z.B. Anämie, Neutropenie, febrile Neutropenie)	627	309 (49,3)	618	239 (38,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z.B. Diarrhoe, Stomatitis)	627	84 (13,4)	618	69 (11,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (z.B. Ermüdung, Asthenie)	627	123 (19,6)	618	87 (14,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (z.B. Pneumonie)	627	87 (13,9)	618	78 (12,6)
Untersuchungen (z.B. Neutrophilenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt)	627	123 (19,6)	618	99 (16,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (z.B. Appetit vermindert, Hyponatriämie)	627	79 (12,6)	618	46 (7,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	627	13 (2,1)	618	20 (3,2)
Erkrankungen des Nervensystems (z.B. Periphere sensorische Neuropathie)	627	40 (6,4)	618	33 (5,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (z.B. Dyspnoe)	627	79 (12,6)	618	106 (17,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	627	25 (4,0)	618	26 (4,2)
Gefäßerkrankungen (z.B. Hypertonie)	627	45 (7,2)	618	24 (3,9)
Herzerkrankungen	627	15 (2,4)	618	19 (3,1)
Verwendete Abkürzungen: ASBI: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala				

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

ca. 5 900 – 15 400 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 Cyramza® (Wirkstoff: Ramucirumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Juli 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002829/WC500180724.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf)

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

Patienten mit einem erhöhten Risiko für Blutungen wurden in der Studie REVEL nicht untersucht.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ramucirumab	81 566,68 €
Docetaxel	22 596,40 €
gesamt	104 163,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Docetaxel	22 596,40 €
Pemetrexed zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	70 628,54 € 121,78 € - 166,06 €
Erlotinib	32 408,84 €
Gefitinib	39 695,21 €
Crizotinib	74 046,33 €
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.08.2016).	

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

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Pemetrexed			
<u>Prämedikation</u>			
2 x 4 mg Dexamethason oral	72,04 €	51	73,48 €
Folsäure 350 - 1000 µg oral	12,13 €	365	44,27 - 88,55 €
Vitamin B <sub>12</sub> 1000 µg i.m.	6,71 €	6	4,03 €
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.08.2016). Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.			

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ramucirumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 1. September 2016 in Kraft.**

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

Berlin, den 1. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

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

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Donnerstag, 22. September 2016  
BAnz AT 22.09.2016 B3  
Seite 1 von 4

## Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 1. September 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. September 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 4. August 2016 (BAnz AT 31.08.2016 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ramucirumab in der Fassung des Beschlusses vom 16. Juli 2015 (BAnz AT 18.08.2015 B2) nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

#### „Ramucirumab

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

„Ramucirumab (Cyramza<sup>®</sup>) 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.“

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

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.

Studienergebnisse nach Endpunkten (Studie REVEL):

Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + Docetaxel		Kontrollgruppe Placebo + Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben (OS)	628	10,51 [9,53; 11,24] 428 (68,2)	625	9,13 [8,44; 10,02] 456 (73,0)	0,86 [0,75; 0,98] 0,023 + 1,38 Monate
Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ (p = 0,004) für den Endpunkt OS					
Patienten < 65 Jahre	391	11,33 [10,28; 12,55] 252 (64,5)	407	8,90 [7,36; 10,18] 301 (74,0)	0,74 [0,62; 0,87] < 0,001 + 2,43 Monate

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



Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + Docetaxel		Kontrollgruppe Placebo + Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Patienten $\geq$ 65 Jahre	237	9,20 [7,62; 10,32] 176 (74,3)	218	9,26 [8,54; 10,97] 155 (71,1)	1,10 [0,89; 1,36] 0,393
<b>Morbidität</b>					
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>1</sup></b>					
	628	4,50 [4,21; 5,36] 558 (88,9)	625	3,02 [2,79; 3,94] 583 (93,3)	0,76 [0,68; 0,86] < 0,001 + 1,48 Monate
<b>Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ (p &lt; 0,004) für den Endpunkt PFS</b>					
Patienten < 65 Jahre	391	4,83 [4,17; 5,52] 347 (88,7)	407	2,79 [2,60; 3,02] 383 (94,1)	0,68 [0,59; 0,79] < 0,001 + 2,04 Monate
Patienten $\geq$ 65 Jahre	237	4,37 [3,98; 4,86] 211 (89,0)	218	4,14 [3,22; 4,57] 200 (91,7)	0,98 [0,81; 1,19] 0,824
<b>LCSS, ASBI – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik</b>					
	628	22,34 [11,76; 22,34] 180 (28,7)	625	9,17 [7,62; n. e.] 178 (28,5)	0,93 [0,75; 1,15] 0,510
<b>Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)</b>					
Keine verwertbaren Daten					
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE	627	k. A. 613 (97,8)	618	k. A. 594 (96,1)	–
SUE	627	8,3 [5,3; n. e.] 269 (42,9)	618	6,0 [4,9; 9,8] 262 (42,4)	0,96 [0,81; 1,13] 0,580
<b>Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ (p &lt; 0,001) für den Endpunkt SUE</b>					
Patienten < 65 Jahre	390	19,3 [8,3; n. e.] 141 (36,2)	404	5,1 [4,0; 9,8] 175 (43,3)	0,70 [0,56; 0,87] 0,001 + 14,2 Monate
Patienten $\geq$ 65 Jahre	237	2,8 [1,8; 5,3] 128 (54,0)	214	7,4 [5,5; n. e.] 87 (40,7)	1,54 [1,17; 2,03] 0,002 – 4,6 Monate
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq$ 3)	627	0,3 [0,3; 0,4] 495 (78,9)	618	0,8 [0,4; 1,0] 444 (71,8)	1,21 [1,06; 1,38] 0,004 – 0,5 Monate
Therapieabbruch wegen UE	627	n. e. 58 (9,3)	618	n. e. 32 (5,2)	RR: 1,79 [1,18; 2,71] 0,006
<b>Spezifische UE</b>					
Stomatitis (CTCAE-Grad $\geq$ 3) <sup>2</sup>	627	k. A. 27 (4,3)	618	k. A. 10 (1,6)	2,59 [1,26; 5,36] 0,008

<sup>1</sup> Daten aus: Dossier Ramucirumab NSCLC Modul 4A<sup>2</sup> Daten aus: Schriftliche Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers



Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + Docetaxel		Kontrollgruppe Placebo + Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Blutungen/Hämorrhagien	627	n. e. 181 (28,9)	618	n. e. 94 (15,2)	1,90 [1,48; 2,44] < 0,001
Febrile Neutropenie (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) <sup>2</sup>	627	k. A. 100 (15,9)	618	k. A. 62 (10,0)	1,55 [1,13; 2,13] 0,006

Endpunkt	Interventionsgruppe Ramucirumab + Docetaxel		Kontrollgruppe Placebo + Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
<b>Nebenwirkungen</b>				
UEs CTCAE-Grad $\geq 3$ die bei $\geq 2$ % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten				
Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad $\geq 3$	627	495 (78,9)	618	444 (71,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (z. B. Anämie, Neutropenie, febrile Neutropenie)	627	309 (49,3)	618	239 (38,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z. B. Diarrhoe, Stomatitis)	627	84 (13,4)	618	69 (11,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort (z. B. Ermüdung, Asthenie)	627	123 (19,6)	618	87 (14,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (z. B. Pneumonie)	627	87 (13,9)	618	78 (12,6)
Untersuchungen (z. B. Neutrophilenzahl erniedrigt, Leukozy- tenzahl erniedrigt)	627	123 (19,6)	618	99 (16,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (z. B. Appetit ver- mindert, Hyponatriämie)	627	79 (12,6)	618	46 (7,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	627	13 (2,1)	618	20 (3,2)
Erkrankungen des Nervensystems (z. B. Periphere sensori- sche Neuropathie)	627	40 (6,4)	618	33 (5,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (z. B. Dyspnoe)	627	79 (12,6)	618	106 (17,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	627	25 (4,0)	618	26 (4,2)
Gefäßerkrankungen (z. B. Hypertonie)	627	45 (7,2)	618	24 (3,9)
Herzkrankungen	627	15 (2,4)	618	19 (3,1)

Verwendete Abkürzungen:

ASBI: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

- Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
ca. 5 900 – 15 400 Patienten
- Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cyramza<sup>®</sup> (Wirkstoff: Ramucirumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Juli 2016): [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002829/WC500180724.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf)

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

Patienten mit einem erhöhten Risiko für Blutungen wurden in der Studie REVEL nicht untersucht.

**4. Therapiekosten****Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Ramucirumab	81 566,68 €
Docetaxel	22 596,40 €
gesamt	104 163,08 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Docetaxel	22 596,40 €
Pemetrexed	70 628,54 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	121,78 € – 166,06 €
Erlotinib	32 408,84 €
Gefitinib	39 695,21 €
Crizotinib	74 046,33 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2016).

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

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
<b>Pemetrexed</b>			
Prämedikation			
2 x 4 mg Dexamethason oral	72,04 €	51	73,48 €
Folsäure 350 – 1000 µg oral	12,13 €	365	44,27 – 88,55 €
Vitamin B12 1000 µg i.m.	6,71 €	6	4,03 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2016).

Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 – 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 – 1000 µg angegeben ist.

**Sonstige GKV-Leistungen:**

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
Ramucirumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

## II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. September 2016 in Kraft.

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 1. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB VDer Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. Februar 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Ramucirumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juni 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

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

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

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

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

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

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

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

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

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

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

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

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

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet - Lungenkarzinom) - Gemeinsamer Bundesausschuss  
Sie sind hier:

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



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet - Lungenkarzinom)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ramucirumab
- **Handelsname:** Cyramza®
- **Therapeutisches Gebiet:** Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.06.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.06.2016
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

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

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-03-01-D-217)

- [Modul 1 \(425.5 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1379/2016-02-23\\_Modul1\\_Ramucirumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1379/2016-02-23_Modul1_Ramucirumab.pdf))
- [Modul 2 \(369.2 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1380/2016-02-23\\_Modul2\\_Ramucirumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1380/2016-02-23_Modul2_Ramucirumab.pdf))

- ♦ [Modul 3 \(1.3 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1381/2016-02-23\\_Modul3A\\_Ramucirumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1381/2016-02-23_Modul3A_Ramucirumab.pdf))
- ♦ [Modul 4 \(7.6 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1382/2016-02-23\\_Modul4A\\_RAMUCIRUMAB.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1382/2016-02-23_Modul4A_RAMUCIRUMAB.pdf))

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(10.8 MB, PDF\)](#) ([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1384/2016-06-01\\_Informationen\\_zVT\\_Ramucirumab\\_NSCLC\\_D-217.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1384/2016-06-01_Informationen_zVT_Ramucirumab_NSCLC_D-217.pdf))

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ramucirumab (Cyramza®)

Cyramza® (Ramucirumab) 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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie ist:

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

oder

- ♦ Gefitinib oder Erlotinib  
(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)

oder

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

Stand der Information: Dezember 2014

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

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.06.2016 veröffentlicht:

- ♦ [Nutzenbewertung IQWiG \(1.1 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1383/2016-05-30\\_Nutzenbewertung\\_IQWiG\\_Ramucirumab\\_NSCLC\\_D-217.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1383/2016-05-30_Nutzenbewertung_IQWiG_Ramucirumab_NSCLC_D-217.pdf))



## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.06.2016
- Mündliche Anhörung: 11.07.2016

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-96-3529/2013-11-14_AnlIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

([http://www.g-ba.de/downloads/17-96-3529/2013-11-14\\_AnlIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-96-3529/2013-11-14_AnlIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der 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 **22.06.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Ramucirumab%20-%202016-03-01-D-217>)

mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ramucirumab - 2016-03-01-D-217*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 11.07.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte

melden Sie sich bis zum 04.07.2016 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto: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

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- **Verfahren vom 01.02.2015 (Verfahren abgeschlossen)**  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/158/>)
- **Verfahren vom 01.03.2016 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)**  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/223/>)
- **Verfahren vom 01.05.2016 (Verfahren nach § 35a SGB V begonnen)**  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/229/>)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.07.2016 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

<p><b>Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA</b> <b>Wirkstoff Ramucirumab (NSCLC)</b></p>
---

Stand: 05.07.2016

### 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
Lilly Deutschland GmbH	22.06.2016
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)	17.06.2016
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	22.06.2016
Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)	22.06.2016
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.06.2016
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA	16.06.2016
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG	20.06.2016
Novartis Pharma GmbH	21.06.2016
Roche Pharma AG	21.06.2016
medac GmbH	22.06.2016
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.06.2016

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Lilly Deutschland GmbH	Prof. Dr. Beate Kretschmer Dr. Lydia Wunderle Dr. Andreas Sashegyi Joachim Borchardt-Wagner
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)	Prof. Dr. Christian Grohé
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Wörmann
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Dr. Ursula Köberle
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA	Timo Ebner Thomas Pfeil
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG	Dr. Rolf Kaiser
Novartis Pharma GmbH	Dr. Achim Ehrnsperger Patrick Stengel
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Dr. Andrej Rasch Dr. Sebastian Werner

#### 4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Lilly Deutschland GmbH</b>						
Prof. Dr. Beate Kretschmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Lydia Wunderle	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Dr. Andreas Sashegyi	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Joachim Borchardt-Wagner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)</b>						
Prof. Dr. Christian Grohé	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
<b>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</b>						
Prof. Dr. Bernhard Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)</b>						
Dr. Ursula Köberle	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co KGaA</b>						
Timo Ebner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Thomas Pfeil	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co KG</b>						
Dr. Rolf Kaiser	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Dr. Achim Ehrnsperger	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Patrick Stengel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)</b>						
Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Sebastian 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 von Lilly Deutschland GmbH

Datum	22.06.2016
Stellungnahme zu	Ramucirumab (Cyramza®), 2016-03-01-D-217
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemeine Bemerkungen:</p> <p>Als pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller des Wirkstoffes Ramucirumab (des Präparates Cyramza®) nehmen wir zur Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gem. § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V (IQWiG-Bericht Nr. 398) zu unserem am 23.02.2016 eingereichten Nutzendossier Stellung.</p> <p>Zusammenfassende Bemerkungen:</p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH nimmt in diesem Dokument zum IQWiG-Bericht Nr. 398 (1) Stellung. Die Darstellung folgt dabei weitgehend chronologisch den angesprochenen Sachverhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Die Zulassung des Wirkstoffes Ramucirumab wurde auf der Grundlage der Phase-III-Studie REVEL durch die Europäische Kommission in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie erteilt (2).</li><li>- Die REVEL Studie ist eine zweiarmige, global-multizentrische, im Verhältnis 1:1 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppen-Design zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab+Docetaxel versus Placebo+Docetaxel bei Patienten mit einem NSCLC im Stadium IV, die eine Krankheitsprogression nach einer vorherigen</li></ul>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>platinhaltigen Chemotherapie aufweisen. Die Intervention in der REVEL Studie bestand aus der Ramucirumab+Docetaxel-Therapie sowie einer Placebo+Docetaxel-Vergleichstherapie im Kontrollarm. Die Behandlung erfolgte in einem 3-wöchigen Behandlungszyklus. Die Dosierung von Ramucirumab oder Placebo entsprach 10 mg/kg intravenös (i. v.) alle drei Wochen. Die Dosierung von Docetaxel betrug 75 mg/m<sup>2</sup> i. v. in einem 3-wöchigen Behandlungszyklus in beiden Behandlungsarmen.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Das mediane Gesamtüberleben (OS) unter Ramucirumab+Docetaxel mit 10,51 Monaten war in der REVEL Studie um 1,38 Monate länger als unter Placebo+Docetaxel (9,13 Monate). Das Mortalitätsrisiko lag im Ramucirumab-Arm um 14% niedriger als im Kontrollarm. Die REVEL Studie ist die erste Studie, die zeigen konnte, dass mit einer Kombinationstherapie bestehend aus einer biologischen und einer Chemotherapie eine klinisch relevante und signifikante Verbesserung des OS in der Gesamtpopulation des NSCLC erreicht werden kann.</li><li>- Die im Modul 4 deskriptiv dargestellte JVCG Studie ist eine Phase-II-Studie mit vergleichbarem Studiendesign zur REVEL. Sie wurde als sogenannte Bridging-Studie in Japan durchgeführt und hatte als Phase-II-Studie im Vergleich zur REVEL Studie nur eine geringe Patientenzahl (ungefähr 15% der REVEL Studie) und bezieht sich ausschließlich auf japanische Patienten. Zur Ableitung des Zusatznutzens für den deutschen Versorgungskontext halten wir sie aus biologischen und demographischen Gründen für ungeeignet.</li><li>- Zur Subgruppe Alter: Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass bei dem Faktor Alter als kontinuierliche Variable verschiedene methodische Betrachtungsweisen gewählt werden können. Dies sind z. B.: Gesichtspunkte zur Tumorbiologie, zum Wirkmechanismus, unterschiedli-</li></ul>	



Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chen Definitionen der Trennpunkte einer Subgruppe (z. B. 65 Jahre versus 70 Jahre) und Adjustierungen hinsichtlich prognostischer Faktoren (multivariate Analysen). Diese werden eingehend diskutiert.</p> <p>Insgesamt ergibt sich aufgrund der Tumorbiologie und des Wirkmechanismus keine Rationale, die sowohl hinsichtlich OS als auch schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) eine Differenzierung bzgl. des Alters der Patienten (&lt;65 Jahre vs. ≥65 Jahre) begründen würden. Dies wird durch zusätzliche Sensitivitätsanalysen gestützt. Darüberhinaus zeigt sich in den anderen Studien zum Wirkstoff keine Altersdifferenzierung von Effekten (3).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Zusammenfassend erfolgt die Nutzenbewertung für Ramucirumab - wie bereits im Nutzendossier beschrieben - ausschließlich auf Grundlage der auf den deutschen Versorgungskontext übertragbaren Zulassungsstudie REVEL sowie auf Basis der Gesamtpopulation. Als Konsequenz leiten wir unverändert einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Ramucirumab ab.</li><li>- Die ausschließlich in Asien durchgeführte JVCG Studie wird aufgrund abweichender Demographie und fehlender Übertragbarkeit nicht berücksichtigt.</li></ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland 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. 10 und S. 49	<p><b>Themenkomplex: Endpunkte und Erhebungsinstrumente: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p><b>Eingeschlossene Studien</b></p> <p>Zusätzlich zur wesentlich größeren Phase-III-Zulassungsstudie REVEL lag im betreffenden Anwendungsgebiet von Ramucirumab die JVCG Studie vor. Die in dieser Studie untersuchte Population entspricht grundsätzlich der gemäß Fachinformation zugelassenen Population für Ramucirumab. Die Studie wurde jedoch als sogenannte Bridging Studie für die Zulassung in Japan konzipiert und entsprechend des Verwendungszwecks der Studie wurden nur japanische Patienten eingeschlossen, die abweichende Baseline-Charakteristika und eine abweichende Demographie aufweisen. Es wurde damit zudem eine Population betrachtet, die für den deutschen Versorgungskontext eine weit untergeordnete bis zu vernachlässigende Rolle spielt. Außerdem ist das Studiendesign nicht entworfen worden, um statistischen Unterschiede in der Wirksamkeit zu erkennen (3). Die JVCG Studie wurde daher in Modul 4 des Nutzendossiers zu Ramucirumab nicht in die primäre Analyse aufgenommen. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, sondern die Studie wurde nur deskriptiv dargestellt.</p>	<p><b>Zu: „Eingeschlossene Studien“</b></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend dargestellten Ergebnisse der Studie JVCG werden im vorliegenden Verfahren nicht berücksichtigt. Bei der Studie JVCG handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber Docetaxel in Kombination mit Placebo, die Übertragbarkeit von Ergebnissen einer ausschließlich in japanischen Zentren durchgeführten Studie auf den deutschen Versorgungskontext wird jedoch in diesem Anwendungsgebiet in Frage gestellt.</p> <p><i>(siehe Seite 6 der TG)</i></p>

Die ausschließlich japanischen Patienten in der JVCG Studie bedingen eine stark eingeschränkte Übertragbarkeit und Relevanz für die deutsche Versorgungssituation. Die JVCG Studie reflektiert auch die Notwendigkeit, für die Zulassung im japanischen Markt Studien mit japanischen Patienten vorzulegen, um intrinsische und extrinsische Faktoren beim Nachweis der Wirksamkeit abzubilden. Diese Faktoren können z. B. sein: häufig auftretende unterschiedliche Krankheitsverläufe, Unterschiede in der Ernährung und in den Lebensbedingungen, ein unterschiedlicher genetischer Status und soziodemographische Bedingungen. Speziell die Population der JVCG Studie weicht mit häufigerem Epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)-positiven Mutationsstatus, Unterschieden in der Verteilung der Histologien (geringerer Anteil plattenepitheliale Histologie: nicht entsprechend der europäischen Verteilung) und höherem Anteil von Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 von der Zulassungsstudie REVEL ab (4).

Die klinische Heterogenität (5) bzw. eine unterschiedliche Biologie der ostasiatischen NSCLC-Patienten zeigt sich u. a. auch in erhöhten Docetaxel bedingten Toxizitäten, die eine Reduktion der Docetaxel-Startdosis auf 60 mg/m<sup>2</sup> für diese Patienten erforderlich machte (2, 6).

Populationsbasierte Unterschiede bei Toxizitäten und klinischen Ergebnissen antineoplastischer Arzneimittel besitzen eine große Bedeutung und können infolge komplexer Interaktionen von biologischen- und Umweltfaktoren entstehen, z. B. aufgrund genetischer Diversität, Unterschieden in der Tumorbiologie, sozioökonomischer Faktoren und regional abweichender Therapiestandards. Beispiele bei asiatischen Lungenkrebspatienten sind die EGFR-Mutationsraten und resultierende Ansprechraten auf Tyrosinkinase-Inhibitoren sowie die bereits genannten erhöhten Toxizitätsraten bei der Anwendung von Taxanen (7).

Ein Einbeziehen der japanischen Studie in die Nutzenwertung entspricht zudem nicht der Vorgehensweise in anderen Bewertungen. Im Rahmen der Nutzenwertung von Afatinib (Tragende Gründe) wird z. B. die Studie LUX-Lung 6 mit den Begründungen von nicht zulassungskonformer Dosie-

	<p>rung von Gemcitabin und der Durchführung ausschließlich im asiatischen Raum nicht in der Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) berücksichtigt. Für die Studie LUX-Lung 3 mit 72% der Patienten asiatischer Abstammung wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als eingeschränkt bezeichnet (8).</p> <p>Auch stellt das IQWiG in seiner Bewertung der REVEL Studie fest, dass der Anteil der Asiaten &lt;10% liegt und damit die Übertragbarkeit der REVEL auf den deutschen Versorgungsalltag nicht eingeschränkt ist (IQWiG Nutzenbewertung, Seite 15). Daher kann nicht auf der einen Seite der Anteil der asiatischen Population als potentieller Hinderungsgrund für die Übertragbarkeit definiert werden und auf der anderen Seite eine Studie mit ausschliesslich asiatischen Patienten in die Bewertung einbezogen werden (1).</p> <p>Nach Erhalt der IQWiG-Bewertung wurden aus Transparenzgründen allerdings weitere Analysen für die JVCG – insbesondere Time to event-Analysen (TTE, Zeit bis zum Auftreten) des ersten unerwünschten Ereignisses (UE) - durchgeführt, die im Folgenden deskriptiv dargestellt werden (9).</p> <p>Eine Meta-Analyse der beiden Studien ist aufgrund der insgesamt fehlenden Übertragbarkeit und Vergleichbarkeit der Studien daher weiterhin nicht sinnvoll.</p>	
<p>S.8, S.31/32</p>	<p><b>Effektmodifikation durch das Merkmal Alter</b></p> <p>Einleitend muss festgestellt werden, dass es keine offensichtliche biologische oder medizinische Rationale gibt, die einen Alterseffekt erklären oder begründen könnte (3).</p> <p>Es ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass bei dem Faktor Alter als kontinuierliche Variable verschiedene methodische Betrachtungsweisen und zudem unterschiedliche Trennpunkte gewählt werden können. Daher wurden zusätzliche Analysen durchgeführt und werden im Folgenden detailliert erläutert.</p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG zu Ramucimab+Docetaxel beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Progress während oder</p>	<p><b>Zu: „Effektmodifikation durch das Merkmal Alter“</b></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Die Vorteile im Gesamtüberleben wurden bei Patienten gezeigt, welche sich hinsichtlich des Alters von denen in der praktischen klinischen Versorgung anzutreffenden Patienten unterscheiden: Der Altersmedian der Studienteilnehmer lag bei 62 Jahren, das mittlere Erkrankungsalter beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom liegt in Deutschland jedoch zwischen 69 und 70 Jahren. Dies ist vor dem Hintergrund einer belegten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ von besonderer Relevanz. Bei</p>

nach einer platinbasierten Therapie wird Lilly nicht gefolgt, eine Aussage des Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der REVEL Studie zu treffen. Stattdessen wurde durch das IQWiG die Studienpopulation bestehend aus REVEL und JVCG Studie meta-analytisch in zwei Altersgruppen (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) eingeteilt, obwohl keine der Studien darauf gepowert war, signifikante Ergebnisse in den Subgruppenuntersuchungen zu liefern. Diese Ergebnisse sind mithin als inkonklusiv zu werten. Statistisch signifikante Aussagen können somit ausschließlich für die Gesamtpopulation getroffen werden.

Darüberhinaus besteht die Frage, in welchem Ausmaß die Population der REVEL Studie von den durchschnittlichen deutschen Patienten bzgl. des Erkrankungsalters abweicht und ob daher von der Betrachtung der Gesamtpopulation abgesehen werden sollte. Die in die REVEL Studie eingeschlossenen Patienten waren im Median 62 Jahre alt (3) bei einem Mittelwert von 61 Jahren (6), insgesamt waren 63,7% aller Patienten unter 65 Jahre alt (3).

Diese Werte zeigen eine sehr gute Übereinstimmung mit Daten aus einer Untersuchung zur Behandlungsrealität aus dem klinischen Tumorregister Lungenkarzinom (TLK) von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und intensiver kombinierter Erstlinien-Behandlung (inklusive Bevacizumab). Das Durchschnittsalter dieser Patienten lag bei ca. 63 Jahren (10). Damit entspricht die Alterverteilung der REVEL Studie weitestgehend der deutschen Versorgungsrealität.

Da im statistischen Analyseplan (SAP) der REVEL Studie eine Subgruppenanalyse nach Altersgruppen unter anderem mit den Kategorien <65 Jahre und ≥65 Jahre vorgesehen war, wurde von Lilly diese Subgruppenanalyse im Modul 4 für alle Endpunkte dargestellt. Bereits dort wurde darauf hingewiesen, dass eine Wirk-mechanismus- (der spezifischen Bindung an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (VEGFR-2)) bzw. Tumorbiologie-bedingte Ursache für die beobachtete Interaktion unwahrscheinlich ist. Auch ist, wie bereits in Modul 4 des Nutzendossiers von Ramucirumab beschrieben, aufgrund dort dargestellten Sensitivitäts- bzw. zusätzlichen Analysen davon auszugehen, dass der in

Patienten ≥ 65 Jahre hatte Ramucirumab keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten jedoch häufiger und früher auf, als unter der Monotherapie mit Docetaxel im Vergleichsarm.

Trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ wird im vorliegenden Fall keine Aufteilung der Gesamtpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen, da eine starre Altersgrenze zur getrennten Ableitung eines Zusatznutzens (Patienten < 65 Jahre oder Patienten ≥ 65 Jahre) unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität als problematisch erscheint. So fließen neben dem kalendarischen Alter unter anderem auch der Allgemeinzustand und die vorliegende Komorbidität in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein.

*(siehe Seite 9 der TG)*

der Subgruppenanalyse beobachtete Effekt in den Altersgruppen kein re-aler sondern ein zufälliger Effekt ist. Insbesondere in den multivariaten Analysen (vgl. Seite 14 ff.) zeigte sich eine deutliche Abschwächung der Interaktion, wenn für weitere prognostische Faktoren adjustiert wird.

Ein weiteres Argument dafür, eine Trennung nach dem Alter – vor allem mit dem Trennwert 65 Jahre - nicht durchzuführen und stattdessen den Nutzen für die Gesamtmortalität anhand der Gesamtstudienpopulation zu bestimmen, wird in der folgenden Tabelle-1 mit univariaten Ergebnissen deutlich:

Tabelle-1: Univariate Analysen des Gesamtüberleben für verschiedene Altersgruppen (11)

REVEL: Altersspanne	18 bis <60 Jahre	≥60 Jahre bis <70 Jahre	≥70 Jahre
HR (95%KI)	0,742 (0,60; 0,92)	0,892 (0,72; 1,10)	1,07 (0,80; 1,43)
p-Wert	0,0054	0,2867	0,662

In den verschiedenen Altersspannen bis 70 Jahre zeigt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Ramucirumab+Docetaxel im Vergleich zum Placebo+Docetaxel-Arm.

Weiterhin muss in diesem Zusammenhang auch auf die Betrachtung der Altersgruppen <70 Jahre vs. ≥70 Jahre eingegangen werden. Hätte das Alter einen Effekt auf das Gesamtüberleben, müsste die Effektmodifikation auch bei Patienten ≥70 Jahren zu finden sein. Im nicht adjustierten Modell ist auch in dieser Altersgruppe ein qualitativer Unterschied zu sehen, jedoch zeigt sich kein Beleg sondern lediglich ein Hinweis auf eine Interaktion.

Nach Adjustierung muss die Robustheit der Effektmodifikation und des qualitativen Unterschiedes im univariaten Modell angezweifelt werden, da keine Interaktion mehr vorliegt und sich nur noch ein quantitativer Unterschied zwischen den Altersgruppen zeigt: So konnte für die Altersgruppe <70 Jahre ein Hazard Ratio (HR) von 0,79 (95% KI: 0,67; 0,92) nachgewiesen werden, während für die Altersgruppe ≥70 Jahre ein HR von 0,86 (95% KI: 0,64; 1,16) berechnet wurde. Der Interaktions-p-Wert war mit 0,603 nicht signifikant (3). Es besteht somit kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen Alter und einer Effektmodifikation.

Tabelle-2: Ausschnitt aus Tabelle 4-71 aus Modul 4 des Nutzendossiers (3):

REVEL Studie	Jüngere Patienten			Ältere Patienten		
	N	HR [95%-KI]	p-Wert	N	HR [95%-KI]	p-Wert
<b>Primäres Cox-PH-Modell</b>						
<i>Alter &lt;70 Jahre vs. ≥70 Jahre</i>						
<70 Jahre vs. ≥70 Jahre	1001	0,81 [0,70;0,94]	0,006	252	1,07 [0,80;1,43]	0,662
Interaktions-p-Wert						0,106
<b>Adjustiert nach potentiellen prognostischen Faktoren<sup>a</sup></b>						
<i>Alter &lt;70 Jahre vs. ≥70 Jahre</i>						
<70 Jahre vs. ≥70 Jahre	947	0,79 [0,67;0,92]	0,002	237	0,86 [0,64;1,16]	0,323
Interaktions-p-Wert						0,603
<p>a: HR wurde geschätzt durch ein multivariates Cox-PH-Modell: schrittweise Selektion signifikanter prognostischer Faktoren (p&lt;0,05): Bestes Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie, ECOG-PS, Histologie, Zeit seit Vortherapie, Ethnische Zugehörigkeit und Geschlecht, hinzu kommt der Faktor Alter, Behandlung und Alters-Behandlungs-Interaktion. In der Modellselktion enthaltene Variablen: Geografische Region, ECOG-PS, vorherige Erhaltungstherapie, Geschlecht, Raucherverhalten, Histologie, Bestes Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie, Taxan-Vortherapie, Bevacizumab-Vortherapie, EGFR-Status, Alter, Ethnische Abstammung und Zeit seit Vortherapie; diese Faktoren sind im SAP definiert.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse</p>						

Das Alter muss daher aus Sicht von Lilly als eine kontinuierliche Variable angesehen werden. Wir verweisen in diesem Zusammenhang erneut auf das Quintilen-Modell zur REVEL Studie bezüglich des OS im Modul 4 des Nutzendossiers, in dem adjustiert kein qualitativer Unterschied nachgewiesen werden konnte (3). Dabei wurde das Alter in fünf Gruppen mit gleicher Patientenzahl aufgeteilt und mithilfe des multivariaten Cox-Modells geschätzt (siehe folgende Tabelle-3). Diese Analyse zeigt für das OS einen verbesserten Behandlungseffekt bei HR <1,0 unabhängig vom Alter für den Ramucirumab-Arm. Für Patienten im Alter  $\geq 70,03$  Jahre lag das HR bei 0,87 (3).

Tabelle-3: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben mit dem Quintil-Modell aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quartil-Analyse) (3)

REVEL Studie	HR [95%-KI]*
Alter <53,29 Jahre (n=251)	0,67 [0,49;0,91]
53,29 $\leq$ Alter <59,71 Jahre (n=251)	0,74 [0,55;1,01]
59,71 $\leq$ Alter <64,32 Jahre (n=250)	0,78 [0,57;1,07]
64,32 $\leq$ Alter <70,03 Jahre (n=251)	0,92 [0,68;1,24]
Alter $\geq 70,03$ Jahre (n=250)	0,87 [0,64;1,17]

a. HR wurde geschätzt durch ein Cox-Modell unter einer Alter-Quartil-Gruppierung; schrittweise Selektion signifikanter prognostischer Faktoren ( $p < 0,05$ ): Bestes Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie, ECOG-PS, Histologie, Zeit seit Vortherapie, Ethnische Zugehörigkeit und Geschlecht, hinzu kommt der Faktor Alter, Behandlung und Alters-Behandlungs-Interaktion.  
 In der Modellselktion enthaltene Variablen: Geografische Region, ECOG-PS, vorherige Erhaltungstherapie, Geschlecht, Raucherverhalten, Histologie, Bestes Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie, Taxan-Vortherapie, Bevacizumab-Vortherapie, EGFR-Status, Alter, Ethnische Abstammung und Zeit seit Vortherapie; diese Faktoren sind im SAP definiert.  
 ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

Die Begründung des IQWiG, dass eine Adjustierung aufgrund von prognostischen Faktoren bei einer randomisierten Studie nicht sinnvoll sei, ist nach Auffassung von Lilly nicht ausreichend belegt. Vielmehr muss die Robustheit der Alterssubgruppendaten aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse im univariaten und multivariaten Modell diskutiert werden. Multivariate Analysen sind sinnvoll bei Subgruppenanalysen, in denen das Risiko einflussreicher Imbalancen in Baseline-Variablen zwischen den Behandlungsarmen erhöht ist. Dieses Risiko besteht vor allem bei Analy-



	<p>sen von Subgruppen, die nicht zur Stratifizierung der Studie verwendet wurden (z. B. die Altersgruppen in REVEL), in denen die Vorteile der Randomisierung nicht unbedingt gewährleistet sind. Eine Betrachtung der hier genannten Analysen ist dringend erforderlich, da ansonsten Falschaussagen getroffen werden können. Da sich aus den aufgeführten Gründen keine Argumente ergeben, die Populationen getrennt zu betrachten, werden die Effektmodifikationen durch das Alter von Lilly weiterhin als nicht fazitrelevant erachtet. Daher werden die Nutzensaussagen für die gesamte Studienpopulation getroffen.</p>	
<p>S. 14</p> <p>S. 15</p>	<p><b>Studiendesign der REVEL Studie:</b></p> <p>Das IQWiG bemängelt, dass in die REVEL Studie weder Patienten mit einem Krankheitsstadium &lt;IV noch mit einem ECOG-PS &gt;1 eingeschlossen wurden, so dass sich für diese Patienten aus den vorliegenden Daten keine Aussagen machen lassen (1).</p> <p>Die REVEL Studie ist eine zweiarmige, im Zuteilungsverhältnis 1:1 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppen-Design zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ramucirumab+Docetaxel versus Placebo+Docetaxel bei Patienten mit einem NSCLC im Stadium IV, die eine Krankheitsprogression nach einer vorherigen platinhaltigen Chemotherapie aufweisen (6).</p> <p>Die Studienpopulation der REVEL Studie schloss Patienten im Stadium IV mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 (67% Patienten mit einem ECOG PS 1) ein, wobei es sich um vorbehandelte Patienten mit metastasierter Erkrankung handelte, die zu einem großen Teil prognostisch ungünstige Faktoren aufwiesen (6). Anhand der ECOG PS Skala wird deutlich, dass Patienten mit einem ECOG <math>\geq 2</math> bereits spürbare Einschränkungen im alltäglichen Leben zu verzeichnen haben. Der Ausschluss von Patienten mit ECOG-PS <math>\geq 2</math> stellt aufgrund des vergleichsweise schlechten Allgemeinzustandes von Ausnahmen abgesehen eine übliche Praxis für onkologische Studien dar.</p> <p>Zusätzlich verweist Lilly auf einen weiteren Aspekt aus der IQWiG Nutzenbewertung: Das IQWiG stellt selbst fest, dass asiatische Patienten lediglich 7,1% der Studienpopulation der REVEL Studie ausmachen, so</p>	<p><b>Zu: „Studiendesign der REVEL Studie“</b></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Weiterhin wurden relevante Teilpopulationen im Anwendungsgebiet, wie Patienten mit einem erhöhten Risiko für Blutungen oder Patienten mit einem ECOG Performance Status &gt; 1, in der Studie REVEL aufgrund der gewählten Ausschlusskriterien nicht untersucht. Daher ist die Übertragbarkeit auf die in der Versorgung relevante Population eingeschränkt und mögliche Risiken für diese Patienten sind schwer zu beurteilen.</p> <p><i>(siehe Seite 9 der TG)</i></p>

	<p>dass die Studie insgesamt für die Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungsrealität geeignet ist (1). Daher ist es aufgrund dieser Aussage naheliegend, dass eine Studie, die ausschliesslich asiatische Patienten einschliesst, für die deutsche Versorgungsrelevanz nicht geeignet ist, um einen Zusatznutzen nachzuweisen. Aufgrund dessen muss aus Sicht von Lilly zwangsläufig die JVCG Studie unberücksichtigt bleiben.</p>	
<p>S. 24, 57-59</p>	<p><b>1. Eingeschlossene Endpunkte und Erhebungsinstrumente: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte</b></p> <p>Anmerkung: Vom IQWiG wurden nachvollziehbar die Endpunkte OS, Symptomatik (Average Symptom Burden Index, ASBI) des Lung Cancer Symptom Scale (LCSS), der Gesundheitszustand gemessen mittels Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen Visual Analog Scale (EQ-5D-VAS) sowie verschiedene Endpunkte zu Nebenwirkungen berücksichtigt.</p> <p>Endpunkte zum progressionsfreien Überleben (Progression free Survival, PFS) und zur Tumorbewertung (objektive Ansprechrates und Krankheitskontrollrate) wurden vom IQWiG nicht eingeschlossen.</p> <p>Die Mortalität bzw. das OS ist in der Onkologie einer der wichtigsten Endpunkte und wurde in der REVEL Zulassungsstudie als primärer Endpunkt erhoben und vom IQWiG als relevanter Endpunkt ausgewertet.</p> <p>Die Nicht-Berücksichtigung des Endpunkts PFS durch das IQWiG ist umstritten. PFS ist ein Endpunkt, der nicht durch Folgetherapien verzerrt wird, und der gemäß European Medicine Agency (EMA) als nutzentragend für Patienten angesehen wird (12).</p> <p>Eine signifikante Verbesserung des PFS mit akzeptablem Nebenwirkungsprofil kann als valider, klinischer und patientenrelevanter Vorteil, insbesondere in der Erhaltungs- und in palliativen Therapiesituati-</p>	<p><b>Zu: „In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte“</b></p> <p><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>(siehe Seite 7 der TG)</i></p>

	<p>onen angesehen werden (13). Das angesichts einer Risikoreduktion von 24% statistisch signifikant verlängerte PFS bedeutet einen patientenrelevanten Vorteil im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression und somit einer nachhaltigen und deutlichen Verbesserung des therapierellevanten Nutzens unter Ramucirumab+Docetaxel.</p> <p>Die Wahrnehmung des Tumoransprechens bzw. das Ausbleiben der Krankheitsprogression kann unmittelbare körperliche und psychische Auswirkungen auf den Patienten haben, insbesondere wenn die Hoffnung auf eine Lebensverlängerung besteht, die in der REVEL Studie auch erreicht wurde.</p>	
S. 27 (S.71)	<p><b>Ergebnissicherheit</b></p> <p>Das IQWiG hat zur Begründung seiner Position eine Meta-Analyse durchgeführt. Lilly hat in dieser Stellungnahme darauf verwiesen, dass alleine die REVEL Studie zur Herleitung des Zusatznutzens für den deutschen Versorgungskontext herangezogen werden kann.</p>	<p><b>Zu: „Ergebnissicherheit“</b></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der Pivotal-Studie REVEL.</p> <p><i>(Siehe Seite 6 der TG)</i></p>
S. 27	<p><b>Umgang mit den unterschiedlichen Effektschätzern der UE-Endpunkte</b></p> <p>Die Verwendung des relativen Risikos (RR) als Effektschätzer kann in der vorliegenden Bewertung nicht als ideale Vorgehensweise bezeichnet werden, da die Nachbeobachtungszeiten in den beiden Behandlungsgruppen unterschiedlich sind. Die Verwendung der Inzidenzeffektmaße RR, Odds Ratio (OR) und Absolute Risikoreduktion (ARR) sind daher zuungunsten von Ramucirumab+Docetaxel verzerrt. Es erfolgten daher weitere Berechnungen von Time to event (TTE)-Analysen. Meta-Analysen wurden wegen der Nicht-Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie nicht durchgeführt.</p>	<p><b>Zu: „Umgang mit den unterschiedlichen Effektschätzern der UE-Endpunkte“</b></p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

S.32

Morbidität: Symptomatik (LCSS, ASBI)

- REVEL Studie

Für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, erhoben mittels ASBI des Fragebogens LCSS in der REVEL Studie, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der unstratifizierten Analyse.

Tabelle-4: REVEL: Zeit bis zur Verschlechterung LCSS (ASBI)

Zeit bis zur Verschlechterung in LCSS ASBI (15mm)	REVEL (unstratifiziert) HR [95% KI] p-Wert
Gesamt	0,93 [0,76;1,15] p=0,496

- JVCG

Eine nachträglich durchgeführte Analyse der TTE im LCSS ASBI ergab für die Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Kombinationstherapie Ramucirumab+Docetaxel im Vergleich zu Placebo+Docetaxel (HR: 1,204; p=0,3883) (9).

Tabelle-5: JVCG: Zeit bis zur Verschlechterung LCSS (ASBI)

Zeit bis zur Verschlechterung in LCSS ASBI (15mm)	JVCG (unstratifiziert) HR [95% KI] p-Wert
Gesamt	1,204 [0,790;1,834] p=0,3883

S. 32	<p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Das IQWiG konstatiert, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität in den Studien nicht erhoben wurde. Lilly legt in der Endpunktkategorie Lebensqualität Daten des Fragebogens LCSS, sowie der VAS des EQ-5D vor.</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden für Ramucirumab+Docetaxel vorgelegt, diese umfassen die drei Funktionsklassen des LCSS (Belastung durch die Symptomatik, Aktivitätsniveau und allgemeine Lebensqualität), in denen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gefunden wurden (3).</p> <p>Zusammenfassend liegen Daten zur Lebensqualität vor, die für die Patienten keine (zusätzliche) Beeinträchtigung durch die Therapie mit Ramucirumab+Docetaxel ergeben.</p>	<p><b>Zu: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“</b></p> <p><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>In der Endpunktkategorie Lebensqualität legt der pharmazeutische Unternehmer Analysen zum Gesamtscore des Fragebogens LCSS sowie der VAS des EQ-5D vor.</p> <p>Der LCSS-Gesamtscore ist jedoch nicht für die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität validiert. Die Ergebnisse zur Symptomatik, erhoben mittels des ASBI des Fragebogens LCSS, wurden bereits, wie auch die Ergebnisse der VAS des EQ-5D, der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.</p> <p>Somit sind keine relevanten Daten für eine Bewertung der Effekte von Ramucirumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität vorhanden.</p> <p><i>(siehe Seite 8 der TG)</i></p>
S. 30-41	<p><b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b></p> <p>Die Ableitung des Zusatznutzen durch das IQWiG erfolgte auf Grundlage der durch das IQWiG durchgeführten Meta-Analyse der REVEL und JVCG Studie. Diese Ableitung weicht daher von der Bewertung im Nutzendossier von Ramucirumab mit der REVEL Studie als Grundlage ab. Auch für die UE kann aufgrund der bereits dargelegten Limitationen die JVCG Studie nicht herangezogen werden, so dass eine Meta-Analyse nicht sinnvoll ist.</p> <p>Das IQWiG hat für die Herleitung eines geringeren oder größeren Schadens zum Teil selbst berechnete RR herangezogen. Dabei gehen die unterschiedlichen Therapiedauern des Ramucirumab+Docetaxel-Arms im Vergleich zum Docetaxel-Arm nicht in die Bewertung der UE ein, so dass diesbezüglich eine Verzerrung zuungunsten von Ramucirumab+Docetaxel vorliegt.</p> <p>Zur adäquaten Bewertung der UE wurden daher post-hoc Analysen bis zum ersten Ereignis für die vom IQWiG selektierten einzelnen UE durch-</p>	<p><b>Zu: „Unerwünschte Ereignisse (UE)“</b></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der Pivotal-Studie REVEL.</p> <p><i>(siehe Seite 6 der TG)</i></p>

geführt und die Bewertung einzig auf den HRs durchgeführt (3).

Im Folgenden werden ebenfalls post-hoc Analysen der Einzel-UE Grad  $\geq 3$  auf der Basis der REVEL Studie dargestellt, die im Dossier nicht mittels TTE-Analysen beschrieben waren.

Die nach der IQWiG-Bewertung zusätzlich durchgeführten TTE-Analysen der JVCG Studie werden aus Transparenzgründen ebenfalls deskriptiv dargestellt.

Die Ableitung eines geringeren oder größeren Schadens erfolgt jedoch weiterhin - wie im Nutzendossier zu Ramucirumab - und wie einleitend in der Stellungnahme erläutert, ausschließlich über die REVEL Studie.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

- REVEL Studie

Bei der Auswertung der Zeit bis zum Auftreten (TTE) des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses basierend ausschließlich auf den Ergebnissen der REVEL Studie zeigte sich kein größerer oder geringerer Schaden durch Ramucirumab+Docetaxel im Vergleich zu Placebo+Docetaxel. Die TTE eines SUE bei den älteren Patienten  $\geq 65$  Jahre waren verkürzt, während sie bei jüngeren Patienten im Ramucirumab+Docetaxel-Arm verlängert waren. Es gibt keinen Grund, warum einerseits die jüngeren Patienten in Kombinationsarm bestehend aus Ramucirumab+Docetaxel weniger SUE haben, während ältere Patienten im Kombinationsarm einen Nachteil bezüglich der SUE haben. Das IQWiG erkennt in diesem Zusammenhang an, dass das für jüngere Patienten in Frage zu stellen ist. Diesem Argument folgt Lilly. Gleichzeitig muss jedoch der negative Punktschätzer für ältere Patienten diskutiert werden. Wie in der Diskussion bezüglich des OS hält Lilly ein Vorgehen für sinnvoll, bei dem sich zur Nutzenbewertung bezüglich der SUE auf die Gesamtpopulation bezogen wird. Hierbei zeigt sich kein signifikanter Nachteil.

Es ergeben sich damit grundsätzlich keine Änderungen zu den Darstellungen im Dossier (3). Die Interaktion bezüglich der Altersgruppen wurde

auch vom IQWiG als nicht nachvollziehbar beschrieben. Damit wird die Gesamtpopulation für die Herleitung eines geringeren oder größeren Schadens herangezogen. Hier ergaben sich jedoch für die REVEL Studie keine signifikanten Unterschiede in den Behandlungsgruppen.

Tabelle-6: REVEL: Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE

Zeit bis zum Auftreten von SUE	REVEL HR [95% KI] p-Wert
Gesamt	0,955 [0,805;1,132] p=0,5799
<65	0,695 [0,556;0,869] p=0,0013
≥65	1,542 [1,174;2,025] p=0,0018
Interaktions-p-Wert	p<0,0001

- JVCG Studie

Bezüglich TTE bis zum ersten SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p=0,9513) (9). Die vom IQWiG angemerkte Heterogenität bzgl. der Alters-Subgruppen zwischen den beiden Studien ist dabei nicht relevant, da die JVCG Studie - wie oben detailliert ausgeführt - nicht auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar ist. Trotzdem werden hier zur Vollständigkeit und Übersichtlichkeit die TTE-Analysen der JVCG tabellarisch dargestellt.

Tabelle-7: JVCG: Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE

Zeit bis zum Auftreten von SUE	JVCG HR [95% KI] p-Wert
Gesamt	1,019 [0,619;1,676] p=0,9513
<65	1,591 [0,750;3,378] p=0,2351
≥65	0,712 [0,362;1,402] p=0,3232
Interaktions-p-Wert	p=0,1431

Schwere UE (Common Toxicity Criteria Adverse Event (CTCAE)-Grad ≥3))

Das IQWiG zieht im Gegensatz zu den anderen UE nicht die durchgeführte Meta-Analyse, sondern ausschließlich die REVEL Studie zur Ableitung des Zusatznutzen heran, da sich in der Meta-Analyse hinsichtlich dieses Endpunktes eine bedeutsame Heterogenität zeigt (1). Es bleibt unklar, wieso gerade bei diesem Endpunkt die Heterogenität zu beobachten ist. Lilly stimmt mit dem IQWiG überein, dass auch für diesen Endpunkt nur und ausschliesslich die REVEL Studie zur Herleitung des Zusatznutzens bzw. eines geringeren oder größeren Schadens herangezogen werden sollte.

- REVEL Studie

Die Zeit bis zum ersten Auftreten von unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grad ≥3 war im Ramucirumab+Docetaxel-Arm signifikant kürzer.



Die in beiden Therapiearmen am häufigsten, bei mehr als 10% der Patienten in einem Behandlungsarm, aufgetretenen Ereignisse CTCAE-Grad  $\geq 3$  waren Neutropenie, febrile Neutropenie und Fatigue. Die Dokumentation des laborchemischen UE Neutropenie CTCAE-Grad  $\geq 3$  erfolgte bei 48,8% der Patienten im Ramucirumab+Docetaxel-Arm und bei 39,8% der Patienten im Placebo+Docetaxel-Arm (Consolidated Term). Der Anteil der Patienten, bei denen eine Neutropenie (Consolidated Term) zu einer Hospitalisierung und damit zu einem klinischen und patientenrelevanten Effekt führte, war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (3).

Tabelle-8 REVEL: Zeit bis zum Auftreten von schwere UE Grad $\geq 3$

Zeit bis zum Auftreten von schwere UE Grad $\geq 3$	REVEL HR [95% KI] p-Wert
Gesamt	1,210 [1,064;1,376] p=0,0040

- JVCG Studie

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Ramucirumab+Docetaxel vs. Placebo+Docetaxel (9).

Tabelle-9: JVCG: Zeit bis zum Auftreten von schwere UE Grad  $\geq 3$

Zeit bis zum Auftreten von schwere UE Grad $\geq 3$	JVCG HR [95% KI] p-Wert
Gesamt	1,182 [0,874;1,600] p=0,2484

Abbruch wegen UE

- REVEL Studie

Die Analyse bezüglich TTE für einen Therapieabbruch aufgrund UE jeglichen Grades zeigte keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (9). Es zeigte sich zudem, dass der Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zu einem Therapieabbruch führte, stärker durch Laborparameter getrieben ist (3).

Weiterhin konnte kein signifikanter Behandlungsunterschied für die TTE-Analysen eines Therapieabbruchs aufgrund aller UE Grad  $\geq 3$  nachgewiesen werden (9).

Tabelle-10: REVEL: Zeit bis zum Abbruch wegen UE jeglichen Grades

<b>Zeit bis zum Abbruch wegen UE jeglichen Grades</b>	<b>REVEL HR [95% KI] p-Wert</b>
Gesamt	1,305 [0,985;1,728] p=0,0626

Tabelle-11: REVEL: Zeit bis zum Abbruch wegen UE Grad  $\geq 3$

<b>Zeit bis zum Abbruch wegen UE Grad <math>\geq 3</math></b>	<b>REVEL HR [95% KI] p-Wert</b>
Gesamt	1,206 [0,869;1,675] p=0,2611

- JVCG Studie

Für die TTE bis zum Abbruch durch UE jeglichen Grades zeigte sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Ramucirumab+Docetaxel-Arms.

Für die TTE bis zum Abbruch durch UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle-12: JVCG: Zeit bis zum Abbruch wegen UE jeglichen Grades

<b>Zeit bis zum Abbruch wegen UE jeglichen Grades</b>	<b>JVCG HR [95% KI] p-Wert</b>
Gesamt	2,367 [1,376;4,072] p=0,0013

Tabelle-13: JVCG: Zeit bis zum Abbruch wegen UE Grad  $\geq 3$

<b>Zeit bis zum Abbruch wegen UE Grad <math>\geq 3</math></b>	<b>JVCG HR [95% KI] p-Wert</b>
Gesamt	1,606 [0,656;3,929] p=0,2948

### Spezifische unerwünschte Ereignisse

Es ist zunächst grundsätzlich zu berücksichtigen, dass die folgenden aufgeführten speziellen Ereignisse wie Stomatitis oder febrile Neutropenie auch jeweils bei den SUE bzw. bei den CTCAE-Grad  $\geq 3$  Berücksichtigung finden und somit einer Doppelzählung unterliegen.

#### Spezifische UE: Stomatitis (CTCAE-Grad $\geq 3$ )

##### - REVEL Studie

Eine Stomatitis jeglichen Grades wurde bei 146 Patienten (23%), eine vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  bei 27 (4%), im Ramucirumab+Docetaxel-Arm vs. 80 (13%) bzw. 10 (2%) im Docetaxel-Arm beobachtet (3).

Für die TTE einer Stomatitis CTCAE-Grad  $\geq 3$  zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Ramucirumab+Docetaxel vs. Placebo+Docetaxel zuungunsten der Kombination mit Ramucirumab.

Tabelle-14: REVEL: Zeit bis zum ersten Auftreten einer Stomatitis Grad  $\geq 3$

Zeit bis zum ersten Auftreten von Stomatitis $\geq 3$	REVEL HR [95% KI] p-Wert
Gesamt	2,594 [1,255;5,359] p=0,0075

##### - JVCG Studie

Für die TTE einer Stomatitis CTCAE-Grad  $\geq 3$  zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen Ramucirumab+Docetaxel vs. Placebo+Docetaxel zuungunsten der Kombination. Es handelte sich hierbei jedoch nur um vereinzelte Ereignisse (6 vs. 1). Die statistische Aussage dieser Untersuchung ist aufgrund der geringen Anzahl insgesamt zu hinterfragen.

### **Zu: „Spezifische unerwünschte Ereignisse“**

#### Ausmaß des Zusatznutzens

Für die spezifischen UE-Endpunkte Stomatitis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), febrile Neutropenien (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Blutungen/Hämorrhagien zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel im Vergleich zum Kontrollarm (HR 2,59; 95%-KI [1,26; 5,36], p = 0,008; HR 1,90; 95%-KI [1,48; 2,44], p < 0,001; HR 1,55; 95%-KI [1,13; 2,13], p = 0,006). Die betreffenden UEs traten im Verumarm häufiger und früher auf als im Kontrollarm.

*(siehe Seite 8 der TG)*

Tabelle-15: JVCG: Zeit bis zum ersten Auftreten einer Stomatitis Grad  $\geq 3$

Zeit bis zum ersten Auftreten von Stomatitis $\geq 3$	JVCG HR [95% KI] p-Wert
Gesamt	6,363 [0,766;52,84] p=0,0488

Febrile Neutropenien (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

- REVEL Studie

Eine febrile Neutropenie wurde bei jeweils 15,9% bzw. 10,0% der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm beobachtet. Es wurde jedoch keine Neutropenie und febrile Neutropenie vom CTCAE-Grad 5 dokumentiert (3).

Die Inzidenz von Treatment-Emergent Adverse Event (TEAEs), die als Sepsis oder mit Sepsis assoziierten Terms vercodet wurden, war jedoch zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Ramucirumab+Docetaxel-Arm 9 Patienten [1.4%] vs. 9 Patienten im Docetaxel-Arm [1.5%]). Es wurden ebenfalls vergleichbare Raten an Todesfällen (jeweils drei in den beiden Therapiearmen) beobachtet, die septischen Ereignissen zugeschrieben wurden (6).

Tabelle-16: REVEL: Zeit bis zum ersten Auftreten einer febrilen Neutropenie Grad  $\geq 3$

Zeit bis zum Auftreten von febriler Neutropenie Grad $\geq 3$	REVEL HR [95% KI] p-Wert
Gesamt	1,551 [1,129;2,129] p=0,0062

- JVCG Studie

Für die TTE einer febrilen Neutropenie CTCAE-Grad  $\geq 3$  ergab sich für die Gesamtpopulation ebenfalls ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Ramucirumab+Docetaxel (9).

Tabelle-17: JVCG: Zeit bis zum ersten Auftreten einer febrilen Neutropenie Grad  $\geq 3$

Zeit bis zum Auftreten von febriler Neutropenie Grad $\geq 3$	JVCG HR [95% KI] p-Wert
Gesamt	1,971 [1,105;3,516] p=0,0189

Spezifische UE von speziellem Interesse: Blutungen / Hämorrhagien

- REVEL Studie

Von den präspezifizierten unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (jeglichen CTCAE-Grades) traten am häufigsten Blutungen / Hämorrhagien (28,9% im Ramucirumab+Docetaxel-Arm vs. 15,2% im Placebo+Docetaxel-Arm) auf.

Die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Blutung / Hämorrhagie zeigte dabei einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Ramucirumab+Docetaxel (HR) [95%-KI]: 1,90 [1,48;2,44],  $p < 0,0001$ ).

Das häufigste Blutungsereignis im Ramucirumab+Docetaxel-Arm war ein von klinischer Seite leicht behandelbares Nasenbluten CTCAE-Grad 1 oder 2 (18,2% vs. 6,3% unter Placebo+Docetaxel). Das Auftreten von Blutungen / Hämorrhagien CTCAE-Grad  $\geq 3$ , d. h. schweren Blutungen, war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar und selten (2,5% im Ramucirumab+Docetaxel-Arm vs. 2,3% im Placebo+Docetaxel-Arm) mit einem nicht signifikanten Unterschied.

Es wurde im Dossier bei den UE ein Anhaltspunkt auf einen größeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes durch Ramucirumab+Docetaxel im Vergleich zu Placebo+Docetaxel in der Kategorien Blutungen / Hämorrhagien abgeleitet, wobei jedoch den in der Regel leichtgradigen Blutungen (Nasenbluten) eine untergeordnete klinische Relevanz zukommt (3). Insgesamt ergibt sich damit kein geringerer oder größerer Schaden in den Blutungen / Hämorrhagien in der REVEL Studie.

Tabelle-18: REVEL: Zeit bis zum ersten Auftreten von Blutungen jeglichen Grades

<b>Zeit bis zum Auftreten von Blutung / Hämorrhagie jeglichen Grades</b>	<b>REVEL HR [95% KI] p-Wert</b>
Gesamt	1,900 [1,481;2,439] p≤0,0001
Plattenepithelkarzinom	1,095 [0,682;1,757] p=0,7110
Nicht-Plattenepithelkarzinom	2,340 [1,732;3,163] p<0,0001
Interaktions-p-Wert	p=0,0077



Tabelle-19: REVEL: Zeit bis zum ersten Auftreten von Blutungen Grad  $\geq 3$

Zeit bis zum Auftreten von Blutung / Hämorrhagie Grad $\geq 3$	REVEL HR [95% KI] p-Wert
Gesamt	0,957 [0,462;1,985] p=0,9063
Plattenepithelkarzinom	0,746 [0,199;2,788] p=0,6614*
Nicht-Plattenepithelkarzinom	1,206 [0,485;3,002] p=0,6861*
Interaktions-p-Wert	p=0,5771

\*sehr geringe Ereigniszahlen

- JVCG Studie

Die Ergebnisse der nachträglich durchgeführten TTE-Analyse für alle Blutungsereignisse zeigten einen statistisch signifikanten Nachteil für den Ramucirumab+Docetaxel-Arm, der jedoch für die patientenrelevanten TTE CTCAE-Grad  $\geq 3$  keine statistische Signifikanz mehr erbrachte. Lediglich zwei Patienten im Kombinationsarm hatten ein entsprechendes Blutungsereignis (9), was die Resultate der REVEL Studie mit größtenteils niedriggradigen Blutungen bestätigt. Bei Blutungsereignissen <CTCAE-Grad 3 sind definitionsgemäß z. B. keine endoskopische Blutstillung und keine Transfusion erforderlich.

Tabelle-20: JVCG: Zeit bis zum ersten Auftreten von Blutungen jeglichen Grades

<b>Zeit bis zum Auftreten von Blutung / Hämorrhagie jeglichen Grades</b>	<b>JVCG HR [95% KI] p-Wert</b>
Gesamt	2,078 [1,317;3,279] p=0,0013
Plattenepithelkarzinom	0,553 [0,131;2,327] p=0,4212
Nicht-Plattenepithelkarzinom	2,369 [1,450;3,869] p=0,0004
Interaktions-p-Wert	p=0,0810

Tabelle-21: JVCG: Zeit bis zum ersten Auftreten von Blutungen Grad ≥3

Zeit bis zum Auftreten von Blutung / Hämorrhagie Grad≥3	JVCG HR [95% KI] p-Wert
Gesamt	NE [0,000;.] p=0,1483*
Plattenepithelkarzinom	. [.;.] N/A*
Nicht-Plattenepithelkarzinom	NE [0,000,.] p=0,1473*
Interaktions-p-Wert	p=0,9993

\*sehr geringe Ereigniszahlen

NE: not estimable (nicht schätzbar)

Weitere spezifische UE ≥Grad 3: Dyspnoe, venöse Thromboembolien

Es wurden posthoc weitere TTE-Analysen für verschiedene Ereignisse vorgenommen, die aufgrund der besonderen Patienten-relevanz ebenfalls in die Gesamtbetrachtung einbezogen werden müssen.

REVEL Studie

Dyspnoe: Die TTE für Dyspnoe Grad ≥3 war signifikant länger für Ramucirumab+Docetaxel vs. Placebo+Docetaxel (p=0,0002).

Insgesamt kann eine Reduktion von tumorbedingten Dyspnoen durch die Ramucirumab+Docetaxel Behandlung vermutet werden.

Für die TTE für venöse Thromboembolien (VTE) Grad  $\geq 3$  ergaben sich keine Unterschiede ( $p=0,1739$ ).

Tabelle-22: REVEL: Zeit bis zum ersten Auftreten von Dyspnoe Grad  $\geq 3$

Zeit bis zu Auftreten von Dyspnoe $\geq 3$	REVEL HR [95% KI] p-Wert
Gesamt	0,426 [0,267;0,681] $p=0,0002$

Tabelle-23: REVEL: Zeit bis zum ersten Auftreten von venösen Thromboembolien Grad  $\geq 3$

Zeit bis zum ersten Auftreten von venösem thromboembolischem Ereignis $\geq 3$	REVEL HR [95% KI] p-Wert
Gesamt	0,540 [0,255;1,145] $p=0,1029$

#### JVCG Studie

Für die JVCG Studie resultierten die TTE-Analysen für Dyspnoe und VTE in keinen Unterschieden zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Für die JVCG Studie kam Dyspnoe Grad  $\geq 3$  in nur jeweils zwei Patienten in den beiden Behandlungsarmen vor; VTE Grad  $\geq 3$  trat nur bei einem Patient im Placebo-Arm auf.

Tabelle-24: JVCG: Zeit bis zum ersten Auftreten von Dyspnoe Grad  $\geq 3$

Zeit bis zu Auftreten von Dyspnoe $\geq 3$	JVCG HR [95% KI] p-Wert
Gesamt	1,041 [0,147;7,390] p=0,9680

Tabelle-25: JVCG: Zeit bis zum ersten Auftreten von venösen Thromboembolien Grad  $\geq 3$

Zeit bis zum ersten Auftreten von venösem thromboembolischem Ereignis $\geq 3$	JVCG HR [95% KI] p-Wert
Gesamt	[;] p=0.3275

Eine Betrachtung dieser spezifischen sehr patientenrelevanten UE >Grad 3 hält Lilly für erforderlich. Diese sollten daher neben febriler Neutropenie und Stomatitis unbedingt in der Nutzenbewertung Beachtung finden.

S. 34 ff.

**Subgruppen und andere Effektmodifikatoren:  
Blutungen**

- REVEL Studie

Es besteht ein Beleg für eine singuläre Effektmodifikation durch die Histologie (p=0,0077). Dabei besteht in der Gruppe der Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Ramucirumab+Docetaxel (HR [95%-KI]: 2,34 [1,73;3,16], p<0,0001), nicht aber in der Gruppe der Patienten mit

**Zu: „Subgruppen und andere Effektmodifikatoren:  
Blutungen“**

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Plattenepithelkarzinom (HR [95%-KI]: 1,10 [0,68;1,76], p=0,7110). Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese Interaktion nicht mehr zu beobachten ist, wenn man Blutungen mit Grad  $\geq 3$  betrachtet (p=0,5771, siehe Tabelle-26). Weiterhin sind keine Interaktionen auf Basis der Histologie bei anderen Endpunkten zu finden. Die Interaktion wird daher als nicht fazitrelevant angesehen (3).

Tabelle-26: REVEL: Zeit bis zum ersten Auftreten von Blutungen Grad  $\geq 3$

Zeit bis zum Auftreten von Blutung / Hämorrhagie Grad $\geq 3$	REVEL HR [95% KI] p-Wert
Gesamt	0,957 [0,462;1,985] p=0,9063
Plattenepithelkarzinom	0,746 [0,199;2,788] p=0,6614*
Nicht-Plattenepithelkarzinom	1,206 [0,485;3,002] p=0,6861*
Interaktions-p-Wert	p=0,5771

\*sehr geringe Ereigniszahlen

- JVCG Studie

Die TTE für Blutungen jeglichen Grades war verkürzt für die Gruppe mit nicht-plattenepithelialer Histologie mit einem Hinweis für eine Interaktion (p=0,0810). Es zeigte sich allerdings keine Interaktion für die TTE CTCA-E $\geq 3$  (p=0,9993), es hatten jedoch lediglich zwei Patienten im Kombinationsarm ein entsprechendes Blutungsereignis. Zu berücksichtigen ist

zudem der insgesamt geringe Anteil an Patienten mit Plattenepithelkarzinom (9), der erneut einen Hinweis auf Diskrepanz der asiatischen Studienpopulation liefert. Die Interaktion wird damit insgesamt als nicht fazitrelevant angesehen.

Aus diesem Grund und wegen der Nicht-Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag ist keine Relevanz für die Herleitung eines geringeren oder größeren Schadens gegeben.

Tabelle-27: JVCG: Zeit bis zum ersten Auftreten von Blutungen Grad  $\geq 3$

Zeit bis zum Auftreten von Blutung / Hämorrhagie Grad $\geq 3$	JVCG HR [95% KI] p-Wert
Gesamt	NE [0,000;.] p=0,1483*
Plattenepithelkarzinom	. [.;.] N/A*
Nicht-Plattenepithelkarzinom	NE [0,000,.] p=0,1473*
Interaktions-p-Wert	p=0,9993

\*sehr geringe Ereigniszahlen

NE: not estimable (nicht schätzbar)

Fazit: In der Zusammenschau unter Einbeziehung der Wirksamkeitsdaten sowie der Sicherheits- / Verträglichkeitsendpunkte ergibt sich für die Gesamtpopulation unverändert ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Insgesamt besteht neben einem vorhersagbaren Nebenwirkungsprofil auf-

	<p>grund des signifikanten Vorteils im Gesamtüberleben ein positives Nutzen / Risiko-Profil, das sich in dem oben genannten insgesamt geringen Zusatznutzen in Bezug auf die REVEL Studie ausdrückt und so auch im Nutzendossier formuliert wurde.</p>	
<p>S. 34, S. 62</p>	<p>Subgruppen und andere Effektmodifikatoren: Alter: Multivariable Analysen, in die außer der Behandlungseffektvariable auch noch andere wichtige prognostische Faktoren eingehen, die dann zu einer adjustierten Behandlungseffektschätzung führen, sind ratsam bei Subgruppenanalysen, in denen das Risiko einflussreicher Imbalancen in Baseline-Variablen zwischen Behandlungs-Armen erhöht ist. Dieses Risiko besteht vor allem bei Analysen von Subgruppen, die nicht zur Stratifizierung der Studie einbezogen wurden. Auch wenn Imbalancen bei einzelnen Variablen gering erscheinen, kann der kumulative Effekt solch scheinbar harmloser Imbalancen durch mehrere Faktoren zu einer beträchtlichen Verzerrung des Behandlungseffektes führen. Eine Adjustierung beugt dieser Verzerrung vor.</p> <p>Die REVEL Studie wurde nicht durch Alter stratifiziert, deshalb wurden adjustierte Analysen in Alterssubgruppen als sinnvoll erachtet. Tatsächlich ist das HR für das Gesamtüberleben in Patienten <math>\geq 65</math> Jahre unbeständig (das heisst, um 0,14 im Absolutwert reduziert), wenn man die nicht-adjustierte Subgruppe mit der adjustierten vergleicht, als auch wenn man die adjustierte Subgruppe der Patienten <math>\geq 65</math> Jahre mit derjenigen <math>\geq 70</math> Jahre vergleicht (nochmals eine Reduktion um 0,12). Insgesamt verringert sich das HR für das Gesamtüberleben bei älteren Patienten von 1,10 auf 0,86 allein durch die Adjustierung und die Wahl eines Trennwerts von 70 Jahren statt 65 Jahren. Diese Beobachtungen deuten auf einen nicht belastbaren Zusammenhang von Alter und Behandlungseffekt hin und greifen somit die Robustheit der angeblichen Effektmodifikation durch das Alter an.</p>	<p><b>Zu: „Subgruppen und andere Effektmodifikatoren: Alter“</b></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ wird im vorliegenden Fall keine Aufteilung der Gesamtpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen, da eine starre Altersgrenze zur getrennten Ableitung eines Zusatznutzens (Patienten <math>&lt; 65</math> Jahre oder Patienten <math>\geq 65</math> Jahre) unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität als problematisch erscheint. So fließen neben dem kalendarischen Alter unter anderem auch der Allgemeinzustand und die vorliegende Komorbidität in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein.</p> <p><i>(siehe Seite 9 der TG)</i></p>



	<p>Die gleichen Schlussfolgerungen gehen aus der Subpopulation Treatment Effect Plattern Plot-(STEPP) und aus der Quintil-Analyse hervor, die bereits umfangreich in Modul 4 des Nutzendossiers von Ramucirumab dargestellt wurden (3). Die STEPP wird in der wissenschaftlichen Fachliteratur beschrieben (14) und differenzierte Analyseverfahren, wie z. B. eine Quintil-Analyse, wurden vom <b>Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) im Rahmen des Ramucirumab-Zulassungsverfahrens angeregt und von Lilly durchgeführt.</b></p>	
S. 35	<p><b>Subgruppenanalysen zu Rauchverhalten (jemals / nie) oder Zentrales Nervensystem (ZNS)-Metastasierung (ja / nein) für Time to Event Analysen bezüglich SUE, Therapieabbruch wegen UE, UE Grad <math>\geq 3</math></b></p> <p>In den Subgruppenauswertungen zu Rauchverhalten oder ZNS-Metastasierungen zeigen sich im Vergleich zur Gesamtpopulation keine divergierenden Aussagen. Weiterhin liegen auch keine Hinweise oder Belege einer Interaktion vor (15).</p>	<p><b>Zu: „Subgruppenanalysen zu Rauchverhalten oder ZNS-Metastasierung“</b></p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
S. 55	<p><b>Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext</b></p> <p>Das IQWiG sieht die Übertragbarkeit dadurch eingeschränkt, dass in der Studie REVEL nur Patienten mit Krankheitsstadium IV und einem ECOG-PS <math>\leq 1</math> eingeschlossen wurden.</p> <p>In der REVEL Studie wurden 67% Patienten mit einem ECOG PS 1 eingeschlossen (3), so dass damit geeignete Studiendaten zum Patientenkollektiv mit einem ECOG PS von 1 vorgelegt wurden.</p> <p>Darüber hinaus möchten wir in Bezug auf die Therapie von Patienten mit einem ECOG PS <math>\geq 2</math> folgendes ergänzen:</p> <p>Anhand der ECOG PS Skala soll deutlich werden, dass Patienten mit einem ECOG <math>\geq 2</math> bereits spürbare Einschränkungen im alltäglichen Leben zu verzeichnen haben. Ab einem ECOG PS <math>\geq 2</math> ist aufgrund von Studienergebnissen im onkologischen Bereich jegliche systemische Therapie sehr sorgfältig abzuwägen.</p>	<p><b>Zu: „Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext“</b></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Die Übertragbarkeit von Ergebnissen der Studie REVEL auf die Patienten in der GKV wird vom G-BA in Frage gestellt:</p> <p>Die Vorteile im Gesamtüberleben wurden bei Patienten gezeigt, welche sich hinsichtlich des Alters von denen in der praktischen klinischen Versorgung anzutreffenden Patienten unterscheiden: Der Altersmedian der Studienteilnehmer lag bei 62 Jahren, das mittlere Erkrankungsalter beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom liegt in Deutschland jedoch zwischen 69 und 70 Jahren. Dies ist vor dem Hintergrund einer belegten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ von besonderer Relevanz. Bei Patienten <math>\geq 65</math> Jahre hatte Ramucirumab keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit, schwerwiegende unerwünschte</p>

	<p>Daher ist zu erwarten, dass im Versorgungsalltag die Kombinationstherapie aus Ramucirumab+Docetaxel überwiegend für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem ECOG PS 0 oder 1 in Frage kommt und durch die behandelnden Ärzte eingesetzt wird.</p> <p>Die REVEL Studie ist damit für den deutschen Versorgungsalltag als relevant anzusehen.</p>	<p>Ereignisse traten jedoch häufiger und früher auf, als unter der Monotherapie mit Docetaxel im Vergleichsarm.</p> <p>Weiterhin wurden relevante Teilpopulationen im Anwendungsgebiet, wie Patienten mit einem erhöhten Risiko für Blutungen oder Patienten mit einem ECOG Performance Status &gt; 1, in der Studie REVEL aufgrund der gewählten Ausschlusskriterien nicht untersucht. Daher ist die Übertragbarkeit auf die in der Versorgung relevante Population eingeschränkt und mögliche Risiken für diese Patienten sind schwer zu beurteilen.</p> <p><i>(siehe Seite 9 der TG)</i></p>
<p>S. 65-67</p>	<p><b>Themenkomplex: Patientenzahl und Kosten der Therapie</b></p> <p><b>Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Patienten in der Zielpopulation</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Unsicherheit der Datenlage für die Zielpopulation wird im Dossier ausreichend adressiert und die aus unserer Sicht aktuellsten und plausibelsten Daten werden dargestellt. Auch das IQWiG kommt zum Schluss, dass die Angaben zur Epidemiologie des NSCLC (bis auf den Anteil der Zweitlinien-Therapie) insgesamt in einem plausiblen Bereich liegen.</p> <p>Als Ausgangswert zur Ermittlung der Zielpopulation wird im Dossier die 5-Jahres-Prävalenz für 2015 (Zeitpunkt der Fertigstellung der Berechnung) herangezogen.</p> <p>Als Grundlage für die Extrapolation dienten die 5-Jahres-Prävalenz-Daten für das Lungenkarzinom (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) C33-C34) aus den Jahren 2004-2011 beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) und damit die einer Bundesbehörde. Die 5-Jahres-Prävalenzen werden durch das RKI gemäß der Pisani Formel berechnet (16, 17). Hierbei wer-</p>	<p><b>Zu: „GKV-Patienten in der Zielpopulation“</b></p> <p><u>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Die Anzahl der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, die für eine Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel infrage kommt, bezieht sich auf die vom IQWiG in der Dossierbewertung durchgeführten Berechnungen.</p> <p>Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird als Untergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2016 (85 657) und für die Obergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2015 plus die erwartete Inzidenz für 2016 (84 114 + 57 245) herangezogen. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass sowohl alle inzidenten Fälle eines Jahres eine Erstlinientherapie erhalten können als auch alle Fälle der 5-Jahres-Prävalenz für eine Folgetherapie infrage kommen.</p>

<p>den zu der im ersten Jahr berechneten Patientenzahl die Inzidenzen der Folgejahre jeweils bereinigt um die Sterberate addiert.</p> <p>Die hiermit ermittelte 5-Jahres-Prävalenz beträgt für 2015 84.114 (2016: 85.657) (18).</p> <p>Der diesbezügliche Ansatz des IQWiG, zur Prävalenz für 2015 die Inzidenz des Jahres 2016 zu addieren ist u. E. falsch und führt zu einer deutlichen Überschätzung der 5-Jahres-Prävalenz.</p> <p>Zur Ermittlung des Anteiles der Patienten mit einer nicht-platinbasierten Therapie in der Erstlinie existieren in der EPICLIN Studie (19) für Deutschland tatsächlich widersprüchliche Angaben. Es werden sowohl ein Anteil von 11% für nicht-platinbasierte Therapien als auch ein Anteil von 66,3% für platinhaltige Therapien genannt (19). Dieser erscheint jedoch eher nicht plausibel, da nicht davon auszugehen ist, dass z. B. die genannten Bevacizumab-Patienten („regimens with bevacizumab: 7,4%“) dieses ohne eine Platin-Therapie in der Erstlinie erhalten haben.</p> <p>Der im Ramucirumab-Dossier verwendete Anteil von 40% für eine Zweitlinien-Therapie bezieht sich auf eine Auswertung des Tumorregister Lungenkarzinom (TLK) für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in Deutschland (20) und stellt im Vergleich zum Nintedanib-Dossier (21) eine aktuellere Auswertung dar. Nähere Angaben zur Referenz des Nintedanib-Dossiers liegen uns nicht vor.</p> <p>Es ist korrekt, dass diese Operationalisierung eine Unsicherheit birgt, da Patienten eine Chemotherapie erhalten haben könnten, obwohl sie nicht dafür in Frage kommen und umgekehrt.</p> <p>Damit kann insgesamt die ermittelte Zielpopulation für Ramucirumab von 9.888-12.282 als grundsätzlich nachvollziehbar angesehen werden und wird beibehalten.</p>	<p>Über sechs Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 - 82 %.</li> <li>2. Davon befinden sich 61,6 - 66,1 % der Patienten im Stadium IIIB/IV.</li> <li>3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 - 78,5 % der Fälle durchgeführt.</li> <li>4. Es wird angenommen, dass bei 66,3 % der NSCLC-Patienten eine Platin-haltige Erstlinienchemotherapie durchgeführt wird.</li> <li>5. Nach einer Platin-haltige Erstlinienchemotherapie kommt in 31,3 - 44,4 % der Fälle eine Zweitlinientherapie infrage.</li> <li>6. Ein Anteil von 86,8 % der deutschen Bevölkerung ist GKV-versichert.</li> </ol> <p>Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die genannten Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der Unsicherheiten sind jedoch sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.</p>
---	---

S.67	<p><b>Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Zur Verteilung der Patientenzahlen unter und über 65 Jahren liegen nach einer platinbasierten Vortherapie keine verlässlichen Angaben vor. Eine Differenzierung auch aufgrund der oben genannten Argumente ist daher nicht sinnvoll.</p>	<p><b>Zu: „Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen“</b></p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
S. 69	<p><b>Kosten</b></p> <p><b>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Für die Docetaxel-Monotherapie (und damit auch für die Ramu-cirumab-Docetaxel-Kombination) wird aufgrund der aufgeführten Kontraindikationen der Fachinformation (Patienten mit Neutrophilenzahlen kleiner als <math>1.500 / \text{mm}^3</math> sowie Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung) (22) ebenfalls ein komplettes Blutbild und eine Blutuntersuchung zur Überprüfung der Leberfunktion für die Berechnung angesetzt.</p> <p>Für Gefitinib sind keine regelhaften zusätzlichen GKV-Leistungen entsprechend der Fachinformationen erforderlich. Es liegt keine Kontraindikation für Leberfunktionsstörungen vor, regelmäßige Leberfunktionstests werden (lediglich) empfohlen (23).</p> <p>Entsprechend der Docetaxel (Taxotere®) Fachinformation können, soweit nicht kontraindiziert, beim NSCLC durch eine Prämedikation mit einem oralen Kortikosteroid sowohl Häufigkeit und Schweregrad von Flüssigkeitsretentionen als auch der Schweregrad von Überempfindlichkeitsreaktionen reduziert werden (22). Diese Prämedikation ist gemäß Fachinformation nicht zwingend geboten, wird aber aufgrund der breiten routinemäßigen Anwendung trotzdem berechnet.</p> <p>Vor der Infusion von Ramucirumab wird eine Prämedikation mit einem Histamin-H1-Antagonisten (z. B. Diphenhydramin) lediglich empfohlen (2) und wie bereits im Magendossier für die Ramucirumab-Monotherapie nicht berechnet.</p>	<p><b>Zu: „Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen“</b></p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

	<p>Ein Herstellerrabatt für Dexamethason wird in der Lauer-Taxe, auf die hier Bezug genommen wird, nicht ausgewiesen (24).</p> <p>Mit Folica® wurde das preisgünstigste Folsäure-Präparat für die Berechnung der GVK-Kosten ausgewählt, das allerdings, wie das IQWiG zutreffend feststellt, ein Nahrungsergänzungsmittel darstellt.</p>	
<p>S. 69 (S.73)</p>	<p><b>Jahrestherapiekosten</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)) werden in Modul 3 in Tabelle 3-18 dargestellt (18).</p> <p>Die Gesamtjahrestherapiekosten der Arzneimittelkosten einschließlich der sonstigen GKV-Kosten für die GKV insgesamt betragen bezogen auf die mediane Therapiedauer (entsprechend Modul 1) (25)</p> <p>Pro Patient:</p> <p>Kombination von Ramucirumab+Docetaxel = 25.999,83 € (Summe aus: 20.360,66 € (Ramucirumab-Kosten) + 4.717,44 € (Docetaxel-Kosten) + 921,73 € (sonstige GKV-Kosten))</p> <p>Docetaxel: 5.282,05 € (Summe aus: 4.711,77 € (Docetaxel-Kosten) +570,28 € (sonstige GKV-Kosten)</p> <p>Für alle Patienten:</p> <p>Für Ramucirumab: Mediane Therapiedauer &lt;1 Jahr: Untergrenze: 257.030.204,64 € (Summe aus: 201.326.156,64 € (Ramucirumab-Kosten) + 46.589.981,76 € (Docetaxel-Kosten) + 9.114.066,24 € (sonstige GKV-Kosten))</p>	<p><b>Zu: „Jahrestherapiekosten“</b></p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

	<p>Obergrenze:  319.260.211,71 € (Summe aus: 250.069.564,71 € (Ramucirumab-Kosten)  + 57.869.959,14 € (Docetaxel-Kosten)  + 11.320.687,86 € (sonstige GKV-Kosten))</p> <p>Für Docetaxel:  Mediane Therapiedauer &lt;1 Jahr:  Untergrenze:  52.228.910,40 € (Summe aus:  46.589.981,76 € (Docetaxel-Kosten) +5.638.928,64 € (sonstige GKV-  Kosten))  Obergrenze:  64.874.138,10 € (Summe aus: 57.869.959,14 €  (Docetaxel-Kosten) + 7.004.178,96 € (sonstige GKV-Kosten))</p>	
--	---	--

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

**Abkürzungsverzeichnis:**

- ASBI Average Symptom Burden Index
- CHMP Committee for Medicinal Products for Human Use
- CSR Clinical Study Report
- CTC Common Toxicity Criteria
- CTCAE Common Toxicity Criteria Adverse Event
- ECOG Eastern Cooperative Oncology Group
- ECOG-PS Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
- EGFR Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
- EMA European Medicine Agency
- EQ-5D Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen
- EQ-5D-VAS Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen Visual Analog Scale
- G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss
- GKV Gesetzliche Krankenversicherung
- HR Hazard Ratio
- ICD-10-Code Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten

(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

I. V Intravenös

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

KI Konfidenzintervall

LCSS Lung Cancer Symptom Scale

NSCLC Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)

OS Gesamtüberleben

OR Odds Ratio

PFS Progressionsfreies Überleben (Progression free Survival)

PS Performance Status

RKI Robert Koch-Institut

RR Relatives Risiko

SAP Statistischer Analyse Plan

SGB Sozialgesetzbuch

STEPP Subpopulation Treatment Effect Plattern Plots

SUE Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

TEAE Treatment-emergent adverse event

TLK Tumorregister Lungenkarzinom

TTE Zeit bis zum Auftreten (Time to Event)

UE Unerwünschtes Ereignis

VEGFR-2 vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor-2

VTE venöse Thromboembolien

ZfKD Zentrum für Krebsregisterdaten

ZNS Zentrales Nervensystem

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ramucirumab (Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 398 (A16-11). 2016.
2. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza® 10 mg/mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Januar 2016.
3. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ramucirumab (Cyramza®). Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom. Modul 4. 2016.
4. Eli Lilly and Company. I4T-JE-JVCG. A Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study of Docetaxel and Ramucirumab versus Docetaxel and Placebo in the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression after One Prior Platinum-Based Therapy. JVCG Clinical Study Report Addendum. 2015.
5. Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. März 2011 16.06.2016. Available from: [http://handbook.cochrane.org/front\\_page.htm](http://handbook.cochrane.org/front_page.htm).
6. Eli Lilly and Company. I4T-MC-JVBA (IMCL CP12-1027; REVEL). A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Docetaxel and Ramucirumab versus Docetaxel and Placebo in the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression after One Prior Platinum-Based Therapy. Clinical Study Report. 2014.
7. Ma BB, Hui EP, Mok TS. Population-based differences in treatment outcome following anticancer drug therapies. The Lancet Oncology. 2010;11(1):75-84.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. 8. Mai 2014 [13.06.2016]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08\\_AM-RL-XII\\_Afatinib\\_2013-11-15-D-082\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf).
9. Eli Lilly and Company. I4T-MC-JVBA (REVEL), I4T-JE-JVCG. Zusatzanalysen: Time to event-Analysen, Subgruppen-Analysen, Juni 2016.
10. Steffens CC, Tessen HW, Losem C, Munz M, Janicke M, Spring L, et al. Real-life treatment and outcome data for patients with advanced NSCLC receiving treatments containing bevacizumab-data from the clinical registry on lung cancer (TLK). Oncology Research and Treatment. 2014;37:64.
11. Eli Lilly and Company. I4T-MC-JVBA (IMCL CP12-1027; REVEL). A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Docetaxel and Ramucirumab versus Docetaxel and Placebo in the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression after One Prior Platinum-Based Therapy. Zusatzanalysen. 2015.
12. Berger DP, Walter M. Studienplanung im Zulassungs- und Nutzenbewertungsverfahren. Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung. 2016;2(Vortrag IV):32-9.
13. Ruof J, Fluckiger O, Andre N. Early Benefit Assessments in Oncology in Germany: How Can a Clinically Relevant Endpoint Not Be Relevant to Patients? Drugs R D. 2015;15(3):221-6.
14. Royston P, Sauerbrei W. Two techniques for investigating interactions between treatment and continuous covariates in clinical trials. Stata Journal. 2009;9(2):230-51.
15. Eli Lilly and Company. I4T-MC-JVBA (IMCL CP12-1027; REVEL). A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Docetaxel and Ramucirumab versus Docetaxel and Placebo in the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression



after One Prior Platinum-Based Therapy. Zusatzanalysen ZNS-Metastasen, Rauchverhalten. Juli 2015.

16. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer*. 2002;97(1):72-81.
17. Robert Koch Institut. Methoden: Prävalenzschätzung - Wie wurden die 5-Jahres-Prävalenz berechnet? Stand: 17.02.2012. 2016 [updated 12.01.2016]. Available from: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Praevalenzsschaetzung/praevalenzschaetzung\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Praevalenzsschaetzung/praevalenzschaetzung_node.html).
18. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ramucirumab (Cyramza®). Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom. Modul 3A. 2016.
19. Carrato A, Vergnenegre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Current medical research and opinion*. 2014;30(3):447-61.
20. Marschner N, Bertram M, Von Verschuer U, Kopfmann S, Tessen HW. Overall survival and sequential treatment of patients with advanced NSCLC in German outpatients centres - data from the clinical TLK Registry. V118. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie. Wien 2013.
21. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nintedanib (Vargatef®). Modul 3A. 2014.
22. Aventis Pharma S.A. Fachinformation Taxotere® 20 mg/1 mL, 80 mg/4 mL, 160 mg/8 mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Mai 2015.
23. Astra Zeneca AB. Fachinformation Iressa® 250 mg Filmtabletten. September 2014.
24. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. Lauer-Taxe zu Dexamethason. 2015 01.12.2015. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
25. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ramucirumab (Cyramza®). Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom. Modul 1. 2016.

## 5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Datum	16.Juni 2016
Stellungnahme zu	Ramucirumab (Lungenkarzinom)
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 30.5.2016 veröffentlichte das IQWiG eine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zum Wirkstoff Ramucirumab bei Lungenkarzinompatienten in der Kombination mit Docetaxel.</p> <p>Das IQWiG hält die I4T-JE-JVCG Studie für relevant in Bezug auf die vorliegende Fragestellung und die Bewertung des Zusatznutzens von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber Docetaxel.</p> <p>Dieser Einschätzung widersprechen wir: Die Studie I4T-JE-JVCG war eine ausschließlich in Japan durchgeführte Studie und schloss 197 Patienten ein. Japanische Patienten unterscheiden sich im Vorliegen von molekularen Mutationen, Krankheitsverlauf, im Ansprechen auf eine systemische Therapie und der Versorgungsstruktur erheblich von kaukasischen Patienten sodass eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Bevölkerung in Deutschland nur mit großer Vorsicht und in deutlich eingeschränktem Rahmen möglich ist. Wir sprechen uns daher für eine reine Betrachtung der REVEL-Studienergebnisse aus.</p>	<p><b>Zu: „Das IQWiG hält die I4T-JE-JVCG Studie für relevant in Bezug auf die vorliegende Fragestellung“</b></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der Pivotal-Studie REVEL.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend dargestellten Ergebnisse der Studie JVCG werden im vorliegenden Verfahren nicht berücksichtigt. Bei der Studie JVCG handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber Docetaxel in Kombination mit Placebo, die Übertragbarkeit von Ergebnissen einer ausschließlich in japanischen Zentren durchgeführten Studie auf den deutschen Versorgungskontext wird jedoch in diesem Anwendungsgebiet in Frage gestellt.</p> <p><i>(siehe Seite 6 der TG)</i></p>
<p>Die separate Betrachtung und Beurteilung von Patientengruppen &lt; und ≥ 65 Jahre ist wenig plausibel. Bei einem Altersmedian von ungefähr 69 Jahren ist die Patientengruppe zwischen 65 und 70 Jahren nicht generell als „alt“ zu bezeichnen und wird in den aktuellen Leitlinien und Therapieempfehlungen auch nicht so definiert. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zum Gesamtüberleben in der ITT Patientenpopulation stellte sich das Alter nicht als signifikante Kovariable heraus. In weiteren Subgruppenanalysen mit anderen Cut-offs (Supplement) profitie-</p>	<p><b>Zu: „Die separate Betrachtung und Beurteilung von Patientengruppen &lt; 65 und ≥ 65 Jahre“</b></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Die Vorteile im Gesamtüberleben wurden bei Patienten gezeigt, welche sich hinsichtlich des Alters von denen in der praktischen klinischen Versorgung anzutreffenden Patienten unterscheiden: Der Altersmedian der Studienteilnehmer lag bei 62 Jahren, das mittlere Erkrankungsalter</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ren auch Altersgruppen &gt;65 Jahre von der Kombination mit einer Hazard Ratio &lt; 1. Der Unterschied war nicht-signifikant, wobei hier auf die geringe statistische Power dieser Subgruppenanalysen hingewiesen werden muss.</p>	<p>beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom liegt in Deutschland jedoch zwischen 69 und 70 Jahren. Dies ist vor dem Hintergrund einer belegten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ von besonderer Relevanz. Bei Patienten ≥ 65 Jahre hatte Ramucirumab keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten jedoch häufiger und früher auf, als unter der Monotherapie mit Docetaxel im Vergleichsarm.</p> <p>Trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ wird im vorliegenden Fall keine Aufteilung der Gesamtpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen, da eine starre Altersgrenze zur getrennten Ableitung eines Zusatznutzens (Patienten &lt; 65 Jahre oder Patienten ≥ 65 Jahre) unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität als problematisch erscheint. So fließen neben dem kalendarischen Alter unter anderem auch der Allgemeinzustand und die vorliegende Komorbidität in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein.</p> <p><i>(siehe Seite 9 der TG)</i></p>
<p>Die erhöhten Blutungsereignisse im Ramucirumab-Arm müssen differenziert betrachtet werden. Bei der deutlichen Mehrzahl dieser Ereignisse handelte es sich um Nasenbluten (Epistaxis), das klinisch gut beherrscht werden kann. Die klinisch relevanten, deutlich gefährlicheren pulmonalen Blutungsereignisse, die nach Erfahrungen aus früheren Studien mit anti-angiogenen Substanzen zu Recht separat betrachtet werden, waren in beiden Studienarmen nicht verschieden.</p>	<p><b>Zu: „Blutungsereignisse im Ramucirumab-Arm“</b></p> <p><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Antiangiogene Wirkstoffe wie Ramucirumab können das Risiko für Blutungen erhöhen. Bei der Beurteilung der Nebenwirkung Blutungen/Hämorrhagien ist zu berücksichtigen, dass sowohl NSCLC-Patienten mit einer früheren Lungenblutung als auch Patienten mit dem Nachweis für eine Tumorkavitation, Tumordinvasion oder Einbeziehung großer Blutgefäße von der Teilnahme an der Studie REVEL ausgeschlossen waren. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit jeglicher Art an therapeutischer Antikoagulation und/oder chronischer Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs) oder Antithrombotika. Die Ergebnisse der Studie REVEL sind daher für diese, in der Indi-</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kation Lungenkarzinom bedeutsame Nebenwirkung, nur sehr eingeschränkt aussagekräftig. <i>(siehe Seite 8-9 der TG)</i>
Hinweisen möchten wir, dass die Einschlusskriterien alle Patienten mit Krankheitsprogression nach/unter platinhaltiger Erstlinientherapie im lokal fortgeschrittenen/metastatischen Krankheitsstadium umfasste. Damit sind nicht ausschließlich Stadium IV-Patienten eingeschlossen worden (siehe Tabelle 10: 0,6% der Patienten hatten keine Metastasen).	<b>Zu: „Einschlusskriterien“</b> Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## **Literaturverzeichnis**

Garon, Ciuleanu, Arrieta, et al

Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial

Lancet 2014; 384: 665–73 (einschließlich Supplement)

### 5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	22. 6. 2016
Stellungnahme zu	Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet NSCLC)
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die Nutzenbewertung von Ramucirumab (Cyramza®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Ramucirumab ist in Kombination mit Docetaxel zugelassen zur Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC im Progress während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie, unabhängig von der Histologie und unabhängig von definierten genetischen Markern. Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Vorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Ramucirumab</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Subgruppe</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2"> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Docetaxel oder Pemetrexed*</li> <li>- Erlotinib oder Gefitinib (bei aktivierenden EGFR Mutationen)</li> <li>- Crizotinib (bei aktivierenden ALK Mutationen)</li> </ul> </td> <td rowspan="2">gering</td> <td rowspan="2">Hinweis</td> <td>&lt;65 Jahre</td> <td>gering</td> <td>Beleg</td> </tr> <tr> <td>≥65 Jahre</td> <td>geringer</td> <td>Beleg</td> </tr> </tbody> </table> <p>*nicht beim Plattenepithelkarzinom</p>						Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Docetaxel oder Pemetrexed*</li> <li>- Erlotinib oder Gefitinib (bei aktivierenden EGFR Mutationen)</li> <li>- Crizotinib (bei aktivierenden ALK Mutationen)</li> </ul>	gering	Hinweis	<65 Jahre	gering	Beleg	≥65 Jahre	geringer	Beleg					
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																											
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																									
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Docetaxel oder Pemetrexed*</li> <li>- Erlotinib oder Gefitinib (bei aktivierenden EGFR Mutationen)</li> <li>- Crizotinib (bei aktivierenden ALK Mutationen)</li> </ul>	gering	Hinweis	<65 Jahre	gering	Beleg																									
			≥65 Jahre	geringer	Beleg																									

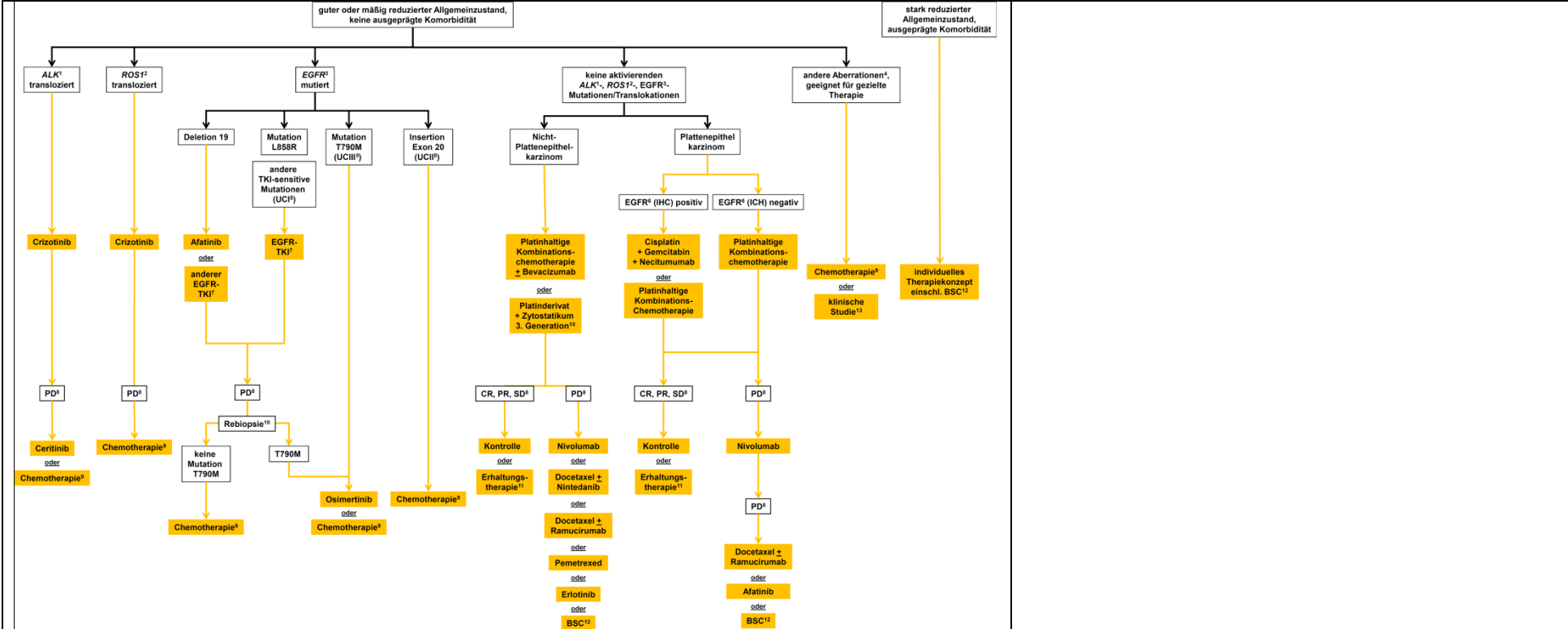
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel ist als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bei Patienten ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen geeignet. Alternativen im klinischen Alltag für Patienten mit Plattenepithelkarzinom sind Nivolumab oder Afatinib, für Patienten mit Adenokarzinom die Kombination Docetaxel/Nintedanib, Pemetrexed, Erlotinib oder Nivolumab.</li> <li>• Grundlage der Nutzenbewertung ist eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie (REVEL) sowie eine zweite, nur in Japan durchgeführte Studie (JVCG) mit einem ähnlichen Design. Die japanische Studie halten wir aus methodischen und biologischen Gründen nur für eingeschränkt verwertbar im Rahmen der frühen Nutzenbewertung in Deutschland.</li> <li>• Docetaxel + Ramucirumab führt gegenüber Docetaxel + Placebo zur statistisch signifikanten Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,86; median 1,4 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,76; median 1,5 Monate) sowie zur Steigerung der Remissionsrate.</li> <li>• Nebenwirkungen entsprechen Substanzklasseneffekten der antiangiogenetisch wirksamen Arzneimittel. Symptomatik und Lebensqualität wurden durch Ramucirumab nicht signifikant beeinflusst.</li> <li>• Der vom IQWiG identifizierte Unterschied im Einfluss von Ramucirumab auf die Überlebenszeit zwischen Patienten &lt;65 und ≥65 Jahre beruht nur auf einer Post-Hoc-Analyse. Auch biologisch ist eine solch starre Altersgrenze fragwürdig. Im klinischen Alltag sind heute Allgemeinzustand und Komorbidität entscheidend, nicht das kalendarische Alter.</li> </ul> <p>Ramucirumab ist ein weiteres, wirksames Arzneimittel für Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit Progress während oder nach platinhaltiger Chemotherapie. Die langfristige Positionierung von Ramucirumab im Therapiealgorithmus ist aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Daten mit den anderen neuen Arzneimitteln unklar.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für Männer bei 70 Jahren.</p> <p>Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei der Krebssterblichkeit liegt das Lungenkarzinom bei Männern an erster, bei Frauen an zweiter Stelle.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Über viele Jahre wurde die medikamentöse Tumorthherapie bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom ausschließlich nach klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand durchgeführt. Das hat sich in den letzten Jahren radikal geändert [2]. In den Zulassungsbestimmungen akzeptierte prädiktive Parameter sind zurzeit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- genetische Aberrationen: aktivierende EGFR Mutationen, aktivierende ALK Mutationen</li> <li>- Histologie: Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom</li> </ul> <p>Ein aktueller Therapiealgorithmus ist in Abbildung 2 dargestellt.</p> <p><b>Abbildung 2: Therapie des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms [2]</b></p>	

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



Legende: <sup>1</sup>ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; <sup>2</sup>ROS1 – Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; <sup>3</sup>EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; <sup>4</sup>andere genetische Aberrationen – BRAF, RET, MET, HER2; <sup>5</sup>UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UC II – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; <sup>6</sup>EGFR – Expression mittels Immunhistochemie (IHC); <sup>7</sup>EGFR-TKI – Afatinib, Erlotinib, Gefitinib; <sup>8</sup>CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung; <sup>9</sup>Chemotherapie – wie bei Patienten ohne aktivierende ALK1, ROS1 oder EGFR-Mutationen; <sup>10</sup>Zytostatikum 3. Generation – Gemcitabin, Pemetrexed, Taxane, Vinorelbin; <sup>11</sup>Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom und nach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>Vorbehandlung mit Bevacizumab; Erlotinib unabhängig von Histologie und Vorbehandlung; Pemetrexed bei Adenokarzinom <u>und</u> nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; <sup>10</sup>nur bei Adenokarzinom; <sup>12</sup>BSC – Best Supportive Care; <sup>13</sup>klinische Studie – die Teilnahme an klinischen Studien wird in allen Behandlungssituationen empfohlen, hier bestehen aktuell eine besonders große Unsicherheit und ein ungedeckter medizinischer Bedarf;</p> <p>Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand kann eine Zweitlinientherapie zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Neben dem Allgemeinzustand und der Symptomatik orientiert sich auch die Zweitlinientherapie an diesen prädiktiven Markern. Daten randomisierter Studien zur Zweitlinientherapie bei Patienten mit NSCLC, bei denen keine gezielte Therapie aktivierender Mutationen indiziert ist, sind in Tabelle 2 zusammengestellt.</p> <p><b>Tabelle 2: Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge, nach Chemotherapie</b></p> <table border="1" data-bbox="147 911 1361 1382"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>3</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> <th>ÜL<sup>5</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Brahmer, 2015 [3]</td> <td>NSCLC, Plattenepithel</td> <td>Docetaxel</td> <td>Nivolumab</td> <td>272</td> <td>9 vs 20 p = 0,008</td> <td>2,8 vs 3,5 0,62 p &lt; 0,001</td> <td>6,0 vs 9,2 0,59 p &lt; 0,001</td> </tr> <tr> <td>Borghaei, 2015 [4]</td> <td>NSCLC, Nicht-Plattenepithel</td> <td>Docetaxel</td> <td>Nivolumab</td> <td>582</td> <td>12 vs 19 p = 0,02</td> <td>4,2 vs 2,3 0,92 n. s.</td> <td>9,4 vs 12,2 0,73 p = 0,002</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> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )	Brahmer, 2015 [3]	NSCLC, Plattenepithel	Docetaxel	Nivolumab	272	9 vs 20 p = 0,008	2,8 vs 3,5 0,62 p < 0,001	6,0 vs 9,2 0,59 p < 0,001	Borghaei, 2015 [4]	NSCLC, Nicht-Plattenepithel	Docetaxel	Nivolumab	582	12 vs 19 p = 0,02	4,2 vs 2,3 0,92 n. s.	9,4 vs 12,2 0,73 p = 0,002	
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )																		
Brahmer, 2015 [3]	NSCLC, Plattenepithel	Docetaxel	Nivolumab	272	9 vs 20 p = 0,008	2,8 vs 3,5 0,62 p < 0,001	6,0 vs 9,2 0,59 p < 0,001																		
Borghaei, 2015 [4]	NSCLC, Nicht-Plattenepithel	Docetaxel	Nivolumab	582	12 vs 19 p = 0,02	4,2 vs 2,3 0,92 n. s.	9,4 vs 12,2 0,73 p = 0,002																		

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Reck, 2014 [5]	NSCLC	Docetaxel + Placebo	Docetaxel + Nintedanib	1314	3,3 vs 4,4  n. s.	2,7 vs 3,4  0,79 p = 0,0019	9,1 vs 10,1  0,94 n. s.		
Reck, 2014 [5]	NSCLC, Adeno	Docetaxel + Placebo	Docetaxel + Nintedanib	658	3,6 vs 4,7  n. s.	2,8 vs 4,2  0,84 p = 0,019	10,3 vs 12,6  0,83 p < 0,036		
Garon, 2014 [6]	NSCLC	Docetaxel + Placebo	Docetaxel + Ramucir- umab	1253	14 vs 23  p < 0,001	3,0 vs 4,5  0,76 p < 0,0001	9,1 vs 10,5  0,86 p = 0,023		
Hosomi, 2015 [7]  Dossier	NSCLC	Docetaxel + Placebo	Docetaxel + Ramucir- umab	192	22 vs 32  n. s.	4,3 vs 5,3  0,84 n. s.	14,7 vs 16,0  0,77 n. s.		

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> NSCLC – nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; <sup>7</sup> **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für neue Therapie**; <sup>8</sup> **Hazard Ratio für Neue Therapie** bzw. **Kontrolle**;

Ramucirumab gehört zur Gruppe der antiangiogenetisch wirksamen Substanzen. Ramucirumab ist ein humaner IgG1-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität an die extrazelluläre Domäne des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGFR2) bindet. Seine Wirksamkeit wurde bei verschiedenen Tumorentitäten mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht. Zugelassen ist er seit

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Januar 2015 für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms, seit Januar 2016 für die Zweitlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms und des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Ramucirumab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA hat mehrere Subgruppen identifiziert und unterschiedliche Vergleichstherapien festgelegt, siehe Tabelle 2. Diese entsprachen auf dem Stand 2014 auch der Differenzialtherapie in der realen Patientenbetreuung. Seitdem haben sich allerdings die Therapieoptionen in der Erst- und der Zweitlinientherapie erheblich geändert. Ein Teil der ZVT entspricht nicht mehr der aktuellen klinischen Behandlungssituation. Unsere Anmerkungen sind in Tabelle 3 zusammengestellt.</p> <p><b><i>Tabelle 3: Aktuelle Empfehlungen zur Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC</i></b></p> <table border="1" data-bbox="277 1062 1344 1391"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</th> <th colspan="2">Unsere Empfehlungen</th> </tr> <tr> <th>Subtyp</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>alle</td> <td>Docetaxel oder Pemetrexed (außer bei Plattenepithelkarzinom)</td> <td>Adenokarzinom</td> <td>Pemetrexed <u>oder</u>  Docetaxel <u>oder</u>  Docetaxel + Nintedanib</td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Unsere Empfehlungen		Subtyp		alle	Docetaxel oder Pemetrexed (außer bei Plattenepithelkarzinom)	Adenokarzinom	Pemetrexed <u>oder</u>  Docetaxel <u>oder</u>  Docetaxel + Nintedanib	<p><b>Zu: „Zweckmäßige Vergleichstherapie“</b></p> <p><u>Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO</u></p> <p>Mit Nintedanib und Nivolumab stehen für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.</p> <p>Afatinib ist zwar unabhängig von Therapielinien zu Behandlung von TKI-naiven Patienten zugelassen, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen wurde vom G-BA allerdings nur in der Erstlinientherapie gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed bei Patienten mit EGFR-Mutation Del19 festgestellt.</p> <p>Afatinib, Nintedanib und Nivolumab werden deshalb vom G-BA nicht als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für Ramucirumab angesehen.  <i>(siehe Seite 5 der TG)</i></p>
Subgruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)			Unsere Empfehlungen								
		Subtyp										
alle	Docetaxel oder Pemetrexed (außer bei Plattenepithelkarzinom)	Adenokarzinom	Pemetrexed <u>oder</u>  Docetaxel <u>oder</u>  Docetaxel + Nintedanib									



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
				Nivolumab Erlotinib	
			Plattenepithelkarzinom	Nivolumab <u>oder</u> Docetaxel <u>oder</u> Afatinib	
	<b>aktivierende EGFR Mutationen</b>	<b>Erlotinib oder Gefitinib Afatinib (bei Patienten ohne vorhergehende TKI-Therapie)</b>	Mutation T790M andere	Osimertinib Platinhaltige Therapie	
	<b>aktivierende ALK Mutationen</b>	<b>Crizotinib</b>		Ceritinib	
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Zulassungsstudie REVEL, eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie mit 1235 Patienten. Aus Deutschland wurden 82 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Ergebnisse zum primären Endpunkt wurden in einem Peer-Review-Journal [6], die Auswertung zur Lebensqualität separat in einem Peer-Review-Journal publiziert [8]. Das Dossier des pU enthält auch die Daten von JVCG, einer Bridging-Studie zur Bestätigung der Daten von REVEL in Japan [7].</p>				<p><b>Zu: „Studien“</b></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der Pivotal-Studie REVEL.</p>

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 pU sieht relevante Unterschiede zu REVEL und nutzt die Ergebnisse von JVCG nicht für seinen Vorschlag zur frühen Nutzenbewertung. Wir sehen relevante Unterschiede zwischen den Studien, die eine Vergleichbarkeit und eine metaanalytische Auswertung in Frage stellen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- JVCG wurde nur in Japan durchgeführt. Die Ansprechraten auf Docetaxel liegen deutlich höher, auch ist die Gesamtüberlebenszeit deutlich länger als in Deutschland. Diese Unterschiede können tumorbiologische und/oder pharmakogenetische Gründe haben.</li> <li>- Die Dosierungen von Docetaxel waren unterschiedlich: 75mg/m<sup>2</sup> in REVEL, 60mg/m<sup>2</sup> in JVCG.</li> <li>- Das Design der Studien war nicht identisch: primärer Endpunkt in JVCG war das progressionsfreie Überleben, in REVEL war es das Gesamtüberleben.</li> </ul> <p>Beim ASCO 2015 wurde eine Zwischenanalyse von JVCG nach Auswertung von 160 Patienten vorgestellt [7]. Im Dossier des pU und im Bericht des IQWiG sind 192 Patienten ausgewertet. Es ist unklar, ob das multiple Testen im Design der Studie vorgesehen war und ob es die Qualität der Auswertung einschränkt.</p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend dargestellten Ergebnisse der Studie JVCG werden im vorliegenden Verfahren nicht berücksichtigt. Bei der Studie JVCG handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber Docetaxel in Kombination mit Placebo, die Übertragbarkeit von Ergebnissen einer ausschließlich in japanischen Zentren durchgeführten Studie auf den deutschen Versorgungskontext wird jedoch in diesem Anwendungsgebiet in Frage gestellt.</p> <p><i>(siehe Seite 6 der TG)</i></p>
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit NSCLC. Sie war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Ramucirumab führte in Kombination mit Docetaxel zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit um 1,4 Mo-</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nate mit einem Hazard Ratio von 0,86. Leider liegen keine Daten zur Postprogressionstherapie vor. Viele Patienten werden auch nach der Zweitlinientherapie mit wirksamen Arzneimitteln behandelt.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem fortgeschrittenen Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit NSCLC.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Es wurde durch Ramucirumab statistisch signifikant um 1,5 Monate verlängert, mit einem Hazard Ratio von 0,76. Eine Schwäche der Auswertung dieses Endpunktes ist, dass der Progress nicht durch zentrale radiologische Auswertung bestimmt wurde.</p>	<p><b>Zu: „Progressionsfreies Überleben“</b></p> <p><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels bild-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.  <i>(siehe Seite 7 der TG)</i>
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate / Symptomatik</b></p> <p>Die Remissionsrate wurde durch Ramucirumab statistisch signifikant von 14 auf 23% gesteigert. In den Symptomskalen LCSS-FB und ECOG-PS zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden Studienarmen. Eine Schwäche der Auswertung dieses Endpunktes ist auch hier, dass das Ansprechen nicht durch eine zentrale radiologische Auswertung überwacht wurde.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in der Kombination von Docetaxel + Ramucirumab und häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren Neutropenie (49% vs 39%), febrile Neutropenie (16% vs 10%), Fatigue (14% vs 10%) und Hypertonie (6% vs 2%). Nebenwirkungen führten bei 18,8% der Patienten im Ramucirumab-Arm zum Therapieabbruch gegenüber 13,3% im Placebo-Arm (p=0,626).</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Lebensqualität wurde mittels der Fragebögen LCSS-FB und EQ-5D-VAS erhoben. Bei Studienbeginn lagen Ergebnisse von 78% der Patienten, 30 Tage nach Therapiebeginn bei 48% der Patienten vor. Die Auswertungen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>	<p><b>Zu: „Lebensqualität / Patient-Reported Outcome“</b></p> <p><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>In der Endpunktkategorie Lebensqualität legt der pharmazeutische Unternehmer Analysen zum Gesamtscore des Fragebogens LCSS sowie der VAS des EQ-5D vor.</p> <p>Der LCSS-Gesamtscore ist jedoch nicht für die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität validiert. Die Ergebnisse zur Symptomatik, erhoben mittels des ASBI des Fragebogens LCSS, wurden bereits, wie auch die Ergebnisse der VAS des EQ-5D, der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.</p> <p>Somit sind keine relevanten Daten für eine Bewertung der Effekte von Ramucirumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität vorhanden.</p> <p><i>(siehe Seite 8 der TG)</i></p>
	<p><b>5. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Anders als der pharmazeutische Unternehmer bewertet das IQWiG die Phase-II-Studie JVCG aus Japan als vergleichbar mit der Zulassungsstudie REVEL, führt eine Metaanalyse durch und erhöht damit die Sicherheit der Aussagekraft seiner Bewertung auf „Beleg“. Unsere Bedenken sind in <a href="#">Kapitel 4. 2.</a> aufge-</p>	<p><b>Zu: „Bericht des IQWiG“</b></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Die Vorteile im Gesamtüberleben wurden bei Patienten gezeigt, welche sich hinsichtlich des Alters von denen in der praktischen klinischen Versorgung an-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>listet.</p> <p>Das IQWiG identifiziert in seinem Bericht das Alter als relevanten Effektmodifikator. Diese Altersgrenze war allerdings nicht präspezifiziert, sondern wurde nach Angaben im Dossier als Post-Hoc-Analyse durchgeführt. Das schränkt die Aussagefähigkeit erheblich ein. Biologisch ist eine solch starre Altersgrenze fragwürdig, im klinischen Alltag sind heute Allgemeinzustand und Komorbidität, nicht aber das kalendarische Alter, entscheidend für eine Differenzialtherapie.</p>	<p>zutreffenden Patienten unterscheiden: Der Altersmedian der Studienteilnehmer lag bei 62 Jahren, das mittlere Erkrankungsalter beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom liegt in Deutschland jedoch zwischen 69 und 70 Jahren. Dies ist vor dem Hintergrund einer belegten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ von besonderer Relevanz. Bei Patienten <math>\geq 65</math> Jahre hatte Ramucirumab keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten jedoch häufiger und früher auf, als unter der Monotherapie mit Docetaxel im Vergleichsarm.</p> <p>Trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ wird im vorliegenden Fall keine Aufteilung der Gesamtpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen, da eine starre Altersgrenze zur getrennten Ableitung eines Zusatznutzens (Patienten <math>&lt; 65</math> Jahre oder Patienten <math>\geq 65</math> Jahre) unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität als problematisch erscheint. So fließen neben dem kalendarischen Alter unter anderem auch der Allgemeinzustand und die vorliegende Komorbidität in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein.</p> <p><i>(siehe Seite 9 der TG)</i></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Behandlungsmöglichkeiten in der Zweitlinientherapie von Patienten mit NSCLC waren bis vor kurzem noch sehr begrenzt. Inzwischen gibt es mit Nintedanib in Kombination mit Docetaxel, Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel, mit Nivolumab und mit Afatinib gleich mehrere, neue Therapieoptionen.</p> <p>Docetaxel + Ramucirumab führt gegenüber Docetaxel + Placebo zur signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit und des progressionsfreien Überlebens sowie zur Steigerung der Remissionsrate. Nebenwirkungen entsprechen Substanzklasseneffekten der antiangiogenetisch wirksamen Arzneimittel. Symptomatik und Lebensqualität wurden durch Ramucirumab nicht signifikant verbessert.</p> <p>Die langfristige Positionierung von Ramucirumab ist aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Daten mit den anderen neuen Arzneimitteln unklar.</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 Februar 2016. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al.: Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 373:123-135, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1504627](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627)
4. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn et al.: Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 373:1627-1639, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1507643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643)
5. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A 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, randomized controlled trial. Lancet Oncol 15:143-155, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70586-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70586-2)
6. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O et al.: Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomized phase 3 trial. Lancet 384:665-673, 2014. DOI: [10.1016/S0140-6736\(14\)60845-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60845-X)
7. Hosomi Y, Yoh K, Kasahara K et al.: Docetaxel + ramucirumab (DR) versus docetaxel + placebo (D) as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized, phase II, double-blind, multicenter trial in Japan. ASCO Annual Meeting 2015, Abstract 8054. <http://meetinglibrary.asco.org/content/147547-156>
8. Perol M, Ciuleanu TE, Arrieta O et al.: Quality of life results from the phase 3 REVEL randomized clinical trial of ramucirumab-plus-docetaxel versus placebo-plus-docetaxel in advanced/metastatic non-small cell lung cancer patients with progression after platinum-based chemotherapy. Lung Cancer 93:95-103, 2016. DOI: [10.1016/j.lungcan.2016.01.007](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.01.007)



#### 5.4 Stellungnahme der Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft

Datum	22.06.2016
Stellungnahme zu	<b>Ramucirumab (Lungenkarzinom)</b>
Stellungnahme von	<p><i>Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.</i></p> <p><i>Entstanden unter Mitarbeit folgender Experten der Leitgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.:</i></p> <p><i>Dr. med. Martin Sebastian, Sprecher der Arbeitsgruppe Universitätsklinikum Frankfurt/Main</i>  <i>Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber, Stellvertretender Sprecher der Arbeitsgruppe, Universitätsklinikum München</i>  <i>Prof. Dr. med. Frank Griesinger, Mitglied der Arbeitsgruppe, Pius-Hospital Oldenburg</i></p> <p>AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.  AIO-Geschäftsstelle  Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin  Telefon 030 322932933, aio@krebsgesellschaft.de</p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassende Stellungnahme:</p> <p>Ramucirumab ist ein voll humanisierter IgG1 monoklonaler Antikörper, der spezifisch gegen die extrazelluläre Domäne von VEGFR-2 (vascular endothelial growth factor receptor 2) mit hoher Affinität bindet und die Rezeptor Aktivierung nach Bindung eines Liganden inhibiert. Ramucirumab ist bereits in anderer Indikation zugelassen.</p> <p>Die REVEL Studie ist die erste für die Endpunkte OS, PFS und ORR positive Phase III Studie, die die Wirksamkeit einer antiangiogenetischen Therapie Histologie-unabhängig beim NSCLC in der Zweitlinientherapie belegt. Ramucirumab wurde in der REVEL Studie bei 1253 randomisierten Patienten in Kombination mit Docetaxel gegen Docetaxel und Placebo überprüft. Primärer Endpunkt war das Überleben: dieses war statistisch signifikant mit einer HR von 0.86, 95% CI 0.75–0.98; p=0.023) um 1,4 Monate verlängert. Sekundärer Endpunkt war das progressionsfreien Überleben, das ebenfalls statistisch signifikant um 1,5 Monate mit einer HR von 0.76 (95% CI 0.68–0.86); p&lt;0.0001) verbessert war.</p> <p>23% der Patienten im experimentellen Arm hatten ein Ansprechen vs. 14% im Kontroll-Arm (OR 1,89, 95% CI 1.41–2.54] p&lt;0.0001). Die Lebensqualitätsanalyse zeigt keinen Nachteil durch die Kombinationstherapie im experimentellen Arm.</p> <p>Die Nebenwirkungen unter antiangiogenetischer Therapie sind bekannt und sind gegenüber dem Kontrollarm insbesondere für die relevanten Nebenwirkungen wie Blutung und Thrombose nicht erhöht (Docetaxel Ramucirumab vs. Docetaxel Placebo: Blutung Grad 3: 2% vs. 2%,</p>	<p><b>Zu: „Nebenwirkungen“</b></p> <p><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Antiangiogene Wirkstoffe wie Ramucirumab können das Risiko für Blutungen erhöhen. Bei der Beurteilung der Nebenwirkung Blutungen/Hämorrhagien ist zu berücksichtigen, dass sowohl NSCLC-Patienten mit einer früheren Lungenblutung als auch Patienten mit dem Nachweis für eine Tumorkavitation, Tumorinvasion oder Einbeziehung großer Blutgefäße von der Teilnahme an der Studie REVEL ausgeschlossen waren. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit jeglicher Art an therapeutischer Antikoagulation und/oder chronischer Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs) oder Antithrombotika. Die Ergebnisse der Studie REVEL sind daher für diese, in der Indikation Lungenkarzinom bedeutsame Nebenwirkung, nur sehr eingeschränkt aussagekräftig.</p> <p>(siehe Seite 8-9 der TG)</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pulmonale Blutung Grad 3: 1% vs. 1%, venöse Thrombosen Grad 3: 2% vs. 3%, arterielle Thrombosen Grad 3: 1% vs. 1%. Febrile Granulozytopenien waren häufiger unter Docetaxel und Ramucirumab vs. Docetaxel (16% vs. 10%). Diese Toxizität ist Docetaxel-assoziiert und führte in der Studie zu einer Dosisreduktion bei Asiaten.</p> <p>Die Rate an SAE und an Todesfällen aufgrund von therapie-assoziierten AE war in den beiden Gruppen identisch.</p> <p>Eine präspezifizierte Subgruppenanalyse von Patienten über oder unter 65 Jahre war in der Studie nicht vorgesehen und wurde im Rahmen der Nutzenbewertung durchgeführt. Diese ist abzulehnen, da sie nicht präspezifiziert ist und keinen biologisch relevanten Parameter abbildet, der eine Therapiestratifizierung erlaubt. Relevante Parameter sind hier der ECOG und Komorbiditäten, nicht aber das Alter.</p> <p>Insgesamt ist die Therapie des NSCLC derzeit in einem erheblichen Wandel durch die Medikamente, die als Immuncheckpoint-Inhibitoren bezeichnet werden und bereits in der Zweitlinientherapie des NSCLC zugelassen sind oder sich kurz vor der Zulassung befinden (Nivolumab und Pembrolizumab in der Zweitlinientherapie des NSCLC). Diese neuen Medikamente konnten als Vergleichstherapie nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Zusammenfassend sehen wir klinisch einen Zusatznutzen unabhängig des Alters für die Zweitlinientherapie des NSCLC Histologie-unabhängig für die Therapie Docetaxel und Ramucirumab vs. Docetaxel und Placebo. Da jedoch direkte Vergleiche mit den modernen Therapiestrategien wie Immuncheckpoint-Inhibitoren fehlen, ist die exakte Positionierung der Kombination schwer vorherzusagen.</p>	<p><b>Zu: „Subgruppenanalyse von Patienten über oder unter 65 Jahre“</b></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ wird im vorliegenden Fall keine Aufteilung der Gesamtpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen, da eine starre Altersgrenze zur getrennten Ableitung eines Zusatznutzens (Patienten &lt; 65 Jahre oder Patienten ≥ 65 Jahre) unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität als problematisch erscheint. So fließen neben dem kalendarischen Alter unter anderem auch der Allgemeinzustand und die vorliegende Komorbidität in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein.</p> <p><i>(siehe Seite 9 der TG)</i></p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

keine Literatur

## 5.5 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	22. Juni 2016
Stellungnahme zu	Ramucirumab, Nr. 398, A16-11, Version: 1.0, Stand: 30. Mai 2016
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer,</i> <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität von Bronchialkarzinomen steigen weltweit an (1). 2012 wurden in Deutschland 52.520 neue Fälle von Bronchialkarzinom diagnostiziert (Männer: 34.490; Frauen: 18.030). Bronchialkarzinome waren 2012 für 44.465 Todesfälle (Männer: 29.713; Frauen: 14.752) verantwortlich und somit die häufigste Krebstodesursache bei Männern und die zweithäufigste bei Frauen. Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten nahmen in den letzten Jahren bei Männern ab, bei Frauen zu. Sie folgten damit den veränderten Rauchgewohnheiten bei beiden Geschlechtern. Für das Jahr 2016 wird mit etwa 55.300 Neuerkrankungen gerechnet (2). Bronchialkarzinome haben eine insgesamt ungünstige Prognose mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 21 % bei Frauen und 16 % bei Männern (2).</p> <p>Rauchen gilt als der wichtigste Risikofaktor für Bronchialkarzinome und wird für über 80 % der Fälle verantwortlich gemacht (1). Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) ist mit 85–90 % aller Fälle der häufigste histologische Typ (1).</p> <p>Bei Patienten mit NSCLC ohne genetische Aberrationen und in gutem Allgemeinzustand ist eine platinbasierte Chemotherapie die medikamentöse Behandlung erster Wahl. Als Mittel zweiter Wahl stehen je nach Histologie und molekulargenetischen Faktoren weitere Wirkstoffe, unter anderem Docetaxel, zur Verfügung (1;3–5).</p> <p>Der monoklonale Antikörper Ramucirumab bindet an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGF Rezeptor-2). Die Bindung von VEGF-A, -C und -D an den Rezeptor wird verhindert und so</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die nachgeschalteten Signalkaskaden blockiert. Dadurch werden die Liganden-induzierte Proliferation und Migration der humanen Endothelzellen neutralisiert (6).</p> <p>Ramucirumab ist seit 2014 zur Behandlung von Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs sowie seit Anfang 2016 zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms zugelassen (s. Stellungnahme der AkdÄ vom 22.06.2016 (7)).</p> <p>Ebenfalls seit Anfang 2016 wird es darüber hinaus in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie verwendet (6).</p> <p>Docetaxel ist neben anderen Indikationen zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie zugelassen. Ferner kann es in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angewendet werden (8).</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme soll der Nutzen von Ramucirumab in der Indikation NSCLC beurteilt werden.</p>	



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>				
IQWiG Dossier- bewer- tung, S. 9, Tab. 4	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme soll der Nutzen von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie beurteilt werden.</p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="277 930 1113 1321"> <thead> <tr> <th>Anwendungsgebiet</th> <th>ZVT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie</td> <td>Docetaxel oder Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) ODER Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) ODER Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Der pU wählt Docetaxel als ZVT für alle Patienten im Anwendungs-</p>	Anwendungsgebiet	ZVT	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	Docetaxel oder Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) ODER Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) ODER Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)	<p><b>Zu: „Zweckmäßige Vergleichstherapie“</b></p> <p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen, es ergeben sich jedoch keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
Anwendungsgebiet	ZVT					
Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie	Docetaxel oder Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) ODER Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) ODER Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)					

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>gebiet.</p> <p>Nach Einschätzung der AkdÄ ist dem aktuellem Wissensstand entsprechend eine Behandlung aller Patienten der Zielpopulation mit Docetaxel nicht adäquat. Es hätte eine Unterteilung der Zielpopulation nach histologischen und molekulargenetischen Aspekten erfolgen und eine entsprechende ZVT definiert werden müssen. Die AkdÄ erkennt jedoch an, dass gerade in der Onkologie der Wissenszuwachs oft rasch voranschreitet und Studien, die zum Zeitpunkt ihrer Planung und Durchführung eine adäquate Kontrollgruppe hatten, zum Zeitpunkt des AMNOG-Verfahrens bereits überholt sind. Dennoch kann auf der aktuellen Datenbasis zu Ramucirumab nur eine eingeschränkte Bewertung erfolgen, da es nicht mehr der klinisch gängigen Praxis entspricht, alle NSCLC-Patienten in der Zweitlinienbehandlung mit Docetaxel zu behandeln.</p>	
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 69 f.; IQWiG Dossierbewertung, S. 10–11</p> <p>Dossier pU, Modul</p>	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Der pU berücksichtigt in seiner Analyse Daten aus der REVEL-Studie (9) und stellt darüber hinaus Daten aus der Studie JVCG (10) dar.</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt in der Dossierbewertung neben Daten aus der REVEL-Studie auch die Daten aus der JVCG-Studie.</p>	<p><b>Zu: „Eingeschlossene Studien“</b></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der Pivotal-Studie REVEL.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend dargestellten Ergebnisse der Studie JVCG werden im vorliegenden Verfahren nicht berücksichtigt. Bei der Studie JVCG handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <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)
4A, S. 78 f. Tab. 4-7, 4-8, 4-9, 4-10; IQWiG Dossier- bewer- tung, S. 11 f., Tab. 6, 7, 9, 11	<p><b>REVEL</b></p> <p>Bei der REVEL-Studie handelt es sich um eine multizentrische (216 Zentren in zahlreichen Ländern auf verschiedenen Kontinenten), randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit Progress nach vorausgegangener platinhaltiger Chemotherapie und einem ECOG-Status von 0 oder 1. Es erfolgte eine randomisierte Zuteilung zu zwei Studienarmen: Ramucirumab + Docetaxel (RD; n = 628, mittleres Alter 61 Jahre) versus Placebo + Docetaxel (PD; n = 625, mittleres Alter 61 Jahre).</p> <p>Die RD-Patienten erhielten in dreiwöchigen Zyklen Ramucirumab 10 mg/kg intravenös sowie Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> intravenös. Die PD-Patienten erhielten in dreiwöchigen Zyklen Docetaxel in der oben beschriebenen Dosierung sowie Placebo. Ramucirumab sowie Docetaxel wurden zulassungskonform angewandt (6;8).</p> <p>Die Behandlung wurde fortgeführt bis zum Progress, Auftreten nicht akzeptabler Toxizität, fehlender Compliance, Rücknahme der Einwilligung oder bis zur Entscheidung des Prüfarztes. Die mediane Behandlungsdauer mit Ramucirumab bzw. Placebo betrug 15,0 bzw. 12,0 Monate, mit Docetaxel im RD-Arm 14,1 Monate, im PD-Arm 12,0 Monate. Primärer Endpunkt war Gesamtüberleben (OS), sekundäre Endpunkte unter anderem progressionsfreies Überleben (PFS), objektive Ansprechrate, Lebensqualität, Sicherheit.</p>	<p>Studie zum Vergleich von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber Docetaxel in Kombination mit Placebo, die Übertragbarkeit von Ergebnissen einer ausschließlich in japanischen Zentren durchgeführten Studie auf den deutschen Versorgungskontext wird jedoch in diesem Anwendungsgebiet in Frage gestellt.</p> <p><i>(siehe Seite 6 der TG)</i></p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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><u>JVCG</u></p> <p>Es handelt sich um eine multizentrische (28 Zentren in Japan), randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit Progress nach vorausgegangener platinhaltiger Chemotherapie und ECOG-Status von 0 oder 1. Die Patienten wurden randomisiert auf zwei Studienarme: RD (n = 98, mittleres Alter 64 Jahre) versus PD (n = 99, mittleres Alter 64 Jahre).</p> <p>RD-Patienten erhielten in dreiwöchigen Zyklen Ramucirumab 10 mg/kg intravenös sowie Docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> intravenös. PD-Patienten erhielten in dreiwöchigen Zyklen Placebo sowie Docetaxel in der oben beschriebenen Dosierung sowie Placebo.</p> <p>Gemäß Fachinformation von Ramucirumab wird bei ostasiatischen Patienten empfohlen, „eine reduzierte Docetaxel-Startdosis von 60 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus in Erwägung“ zu ziehen (6). In der Fachinformation zu Docetaxel wird diese Population nicht gesondert adressiert (8). Die Behandlung wurde fortgeführt bis zum Krankheitsprogress, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, fehlender Compliance, Rücknahme der Einwilligung oder bis zu einer Entscheidung des Prüfarztes.</p> <p>Die mediane Behandlungsdauer mit Ramucirumab bzw. Placebo betrug 13,0 bzw. 13,5 Monate, mit Docetaxel im RD-Arm 12,4 Mo-</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 15	<p>nate, im PD-Arm 13,0 Monate. Primärer Endpunkt war PFS, sekundäre Endpunkte unter anderem OS, objektive Ansprechrate, Lebensqualität, Sicherheit.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die Einbeziehung der Daten aus der JVCG-Studie problematisch: Zunächst wurden ausschließlich japanische Patienten eingeschlossen (Kommentar s. unten). Wegen einer erhöhten Rate febriler Neutropenien bei ostasiatischen Patienten wurde nach einem Amendment die Docetaxel-Dosis in der REVEL-Studie bei diesen Patienten von 75 auf 60 mg/m<sup>2</sup> reduziert. In der JVCG-Studie wurde bei allen Patienten die niedrigere Docetaxel-Dosis verwendet. Die niedrigere Dosierung bei dieser Subpopulation entspricht zwar der Fachinformation zu Ramucirumab (6), nicht jedoch der Fachinformation zu Docetaxel (8). Eine geringere Wirksamkeit von Docetaxel in dieser Dosierung ist nicht auszuschließen, wodurch möglicherweise die Ergebnisse (eher zugunsten des RD-Armes) verzerrt werden.</p>	
	<p><b><u>Population</u></b></p> <p>In die beiden Studien REVEL und JVCG wurden Patienten mit NSCLC im Stadium IV eingeschlossen, die einen Tumorprogress nach vorangegangener platinbasierter Chemotherapie erlitten haben. Zum Einschluss in die Studie mussten sie einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen. Wie bereits mehrfach von der AkdÄ kritisiert, entspricht es nicht der klinischen Realität, nur Patienten in gutem Allgemeinzustand in onkologische Studien einzubeziehen.</p>	<p><b>Zu: „Population“</b></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Die Übertragbarkeit von Ergebnissen der Studie REVEL auf die Patienten in der GKV wird vom G-BA in Frage gestellt:</p> <p>Die Vorteile im Gesamtüberleben wurden bei Patienten gezeigt, welche sich hinsichtlich des Alters von denen in der praktischen klinischen Versorgung anzutreffenden Patienten unterscheiden: Der</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <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>Dossier pU, Modul 4A, S. 92</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 15</p>	<p>NSCLC-Patienten im Stadium IV (Fernmetastasen) und mit platinhaltiger Vorbehandlung weisen nach klinischer Erfahrung in der Regel einen schlechteren Allgemeinzustand auf. Die Patienten in den Studien REVEL und JVCG waren zudem im Mittel 61 bzw. 64 Jahre alt. Nach Angaben des pU ist das mittlere Erkrankungsalter dieses Patientenkollektivs jedoch im epidemiologischen Schnitt deutlich höher (Männer 70 Jahre, Frauen 68 Jahre).</p> <p>Die Studie JVCG wurde darüber hinaus ausschließlich mit japanischen Patienten durchgeführt. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass sich die Ergebnisse auf eine europäische/deutsche Population übertragen lassen. Die erhöhte Rate febriler Neutropenien unter der Standarddosierung von Docetaxel, die zu einer Dosisreduktion bei ostasiatischen Patienten geführt hat, ist ein Hinweis auf ein unterschiedliches Ansprechen der ostasiatischen Population.</p> <p>Insgesamt sieht die AkdÄ verschiedene Probleme hinsichtlich der Übertragbarkeit der Daten aus den Studien REVEL und JVCG auf die Zielpopulation und würde, anders als das IQWiG, die JVCG-Studie nicht in die Bewertung einbeziehen.</p>	<p>Altersmedian der Studienteilnehmer lag bei 62 Jahren, das mittlere Erkrankungsalter beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom liegt in Deutschland jedoch zwischen 69 und 70 Jahren. Dies ist vor dem Hintergrund einer belegten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ von besonderer Relevanz. Bei Patienten <math>\geq 65</math> Jahre hatte Ramucirumab keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten jedoch häufiger und früher auf, als unter der Monotherapie mit Docetaxel im Vergleichsarm.</p> <p>Weiterhin wurden relevante Teilpopulationen im Anwendungsgebiet, wie Patienten mit einem erhöhten Risiko für Blutungen oder Patienten mit einem ECOG Performance Status <math>&gt; 1</math>, in der Studie REVEL aufgrund der gewählten Ausschlusskriterien nicht untersucht. Daher ist die Übertragbarkeit auf die in der Versorgung relevante Population eingeschränkt und mögliche Risiken für diese Patienten sind schwer zu beurteilen.</p> <p><i>(siehe Seite 9 der TG)</i></p>
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 24–25, S. 56</p>	<p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p>Das IQWiG schließt folgende Endpunkte in seine Bewertung ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität: Gesamtüberleben</li> <li>• Morbidität: Symptomatik, gemessen mit dem Average Symptom</li> </ul>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
f.	<p>Burden Index (ASBI) des Fragbogens Lung Cancer Symptom Scale (LCSS); Gesundheitszustand, gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE); Schwere UE (CTCAE ≥ 3); ggf. weitere spezifische UE</li> </ul> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Auswahl zu, möchte aber darauf hinweisen, dass die Angabe des Hazard Ratios für die Bewertung des Schadenspotenzials nicht ausreichend ist. Vielmehr wäre die Darstellung von kumulativen Inzidenzen wünschenswert (7).</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 28 f., Tab. 15, 16, 17	<p><b><u>Ergebnisse</u></b></p> <p><b>Gesamtüberleben</b></p> <p><b><u>REVEL</u></b></p> <p>Mediane Überlebenszeit (Monate (95 % Konfidenzintervall, CI)):</p> <p>RD: 10,51 (9,53–11,24)</p> <p>PD: 9,13 (8,44–10,02)</p> <p>Hazard Ratio (HR) 0,86 (95 % CI 0,75–0,98), p = 0,023.</p> <p><b><u>JVCG</u></b></p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>Mediane Überlebenszeit (Monate (95 % CI)):  RD: 16,95 (13,34 – nicht erreicht)  PD: 14,65 (11,93–24,18)  HR 0,77 (95 % CI 0,52–1,15) p = 0,275.</p> <p><b>Morbidität</b>  LCSS, ASBI:  Kein signifikanter Unterschied in REVEL; keine Angabe in JVCG.  VAS des EQ-5D:  Keine verwertbaren Daten in REVEL; JVCG: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von RD, allerdings nicht sicher oberhalb der Irrelevanzschwelle.</p> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>  Keine verwertbaren Daten.</p> <p><b>Nebenwirkungen</b>  In der REVEL-Studie liegen signifikante Unterschiede zuungunsten von RD vor für die Endpunkte schwere UE (CTCAE ≥ 3), Abbruch wegen UE, Stomatitis (CTCAE ≥ 3), Blutungen/Hämorrhagien, febrile Neutropenien (CTCAE ≥ 3), die sich überwiegend auch in der JVCG-Studie sowie in der Metaanalyse des IQWiG finden.</p>	



Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 34 f., Tab. 18, 19	<p><b><u>Subgruppen</u></b></p> <p>Das IQWiG bezieht folgende Subgruppenmerkmale in seine Bewertung ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt; 65 / ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• geographische Region</li> <li>• Raucherverhalten</li> <li>• Histologie (Nicht-Plattenepithel-Ca / Plattenepithel-Ca)</li> <li>• Vorliegen von Hirnmetastasen</li> </ul> <p>Der Darstellung des IQWiG zufolge liegen Belege für folgende Interaktionen vor:</p> <p><b>Subgruppenmerkmal Alter</b></p> <p>Positiver Effekt zugunsten RD für jüngere Patienten beim Endpunkt Gesamtüberleben, kein Effekt bei älteren Patienten:</p> <p>Mediane Überlebenszeit (Monate (95 % CI)):</p> <p>&lt; 65 Jahre: RD: 11,33 (10,28–12,55); PD: 8,90 (7,36–10,18); HR 0,74 (0,62–0,87), p &lt; 0,001</p> <p>≥ 65 Jahre: RD: 9,20 (7,62–10,32); PD: 9,26 (8,54–10,97); HR 1,10 (0,89–1,36), p = 0,393.</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>Dossier pU, Modul 4A, S. 214</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 40</p>	<p>Geringerer Schaden für RD bei jüngeren Patienten beim Endpunkt SUE (HR 0,70 [95% CI 0,56 – 0,87], p=0,0013), höherer Schaden bei älteren Patienten (HR 1,54 [95 % CI 1,17 – 2,03], p=0,0018).</p> <p><b>Subgruppenmerkmal Histologie</b></p> <p>Höherer Schaden beim Endpunkt Blutungen/Hämorrhagien für RD bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, kein Effekt bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom.</p> <p>Der pU argumentiert, dass es beim Endpunkt Gesamtüberleben keine biologische oder medizinische Rationale gibt für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Die AkdÄ sieht wie das IQWiG einen Zusatznutzen für RD gegenüber PD beim Endpunkt Gesamtüberleben nur für jüngere Patienten.</p> <p>Die AkdÄ hält hingegen die Ergebnisse für das Merkmal Alter beim Endpunkt SUE für wenig plausibel: Es liegt – statistisch – ein signifikanter Effekt zugunsten von RD gegenüber PD bei jüngeren Patienten vor. Es ist jedoch biologisch und/oder pharmakologisch schwer vorstellbar, dass die Zugabe von Ramucirumab zu Docetaxel quasi einen protektiven Effekt bei jüngeren Patienten hat. Auch das IQWiG sieht diese Ergebnisse „mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet“. Die Bedeutung dieses Befundes für die aktuelle Nutzenbewertung bleibt unklar.</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <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)
IQWiG Dossier- bewer- tung, S. 41 f., Tab. 20, 21	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Anders als das IQWiG hält die AkdÄ die Einbeziehung der Daten der JVCG-Studie in die Bewertung (insbesondere von Wirksamkeitsaspekten) nicht für sinnvoll und kann daher für keinen Endpunkt einen „Beleg“ für einen Zusatznutzen feststellen.</p> <p>Wie das IQWiG hält die AkdÄ angesichts der unterschiedlichen Effekte beim wichtigsten Endpunkt Gesamtüberleben eine Unterteilung der Gesamtpopulation in ältere (≥ 65 Jahre) und jüngere (&lt; 65 Jahre) Patienten für die Bestimmung des Zusatznutzens für sinnvoll.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ liegt nur für jüngere Patienten ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Nach Einschätzung der AkdÄ stellt eine mediane Lebensverlängerung von 2,1 Monaten allerdings nur einen geringen Zusatznutzen dar. Dieser wird zudem geschmälert durch das erhöhte Schadenspotenzial von RD gegenüber PD sowie die fehlenden Daten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Insgesamt sieht die AkdÄ für diese Teilpopulation der unter 65-Jährigen Patienten daher einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>Für ältere Patienten ergibt sich dagegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen aus den Endpunkten zur Wirksamkeit. Aus den Schadensendpunkten könnte sich ein höheres Schadenspotenzial von RD im Vergleich zu PD ergeben. Allerdings sind die Daten zu</p>	<p><b>Zu: „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“</b></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der Pivotal-Studie REVEL.</p> <p>Es zeigt sich eine geringfügige Verlängerung der medianen Überlebensdauer, der allerdings relevante Nachteile bezogen auf Nebenwirkungen gegenüberstehen. Signifikante Effekte auf die Krankheitssymptomatik konnten nicht festgestellt werden, valide Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen nicht vor.</p> <p>Die Übertragbarkeit von Ergebnissen der Studie REVEL auf die Patienten in der GKV wird vom G-BA in Frage gestellt:</p> <p>Die Vorteile im Gesamtüberleben wurden bei Patienten gezeigt, welche sich hinsichtlich des Alters von denen in der praktischen klinischen Versorgung anzutreffenden Patienten unterscheiden: Der Altersmedian der Studienteilnehmer lag bei 62 Jahren, das mittlere Erkrankungsalter beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom liegt in Deutschland jedoch zwischen 69 und 70 Jahren. Dies ist vor dem Hintergrund einer belegten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ von besonderer Relevanz. Bei Patienten ≥ 65 Jahre hatte Ramucirumab keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten jedoch häufiger und früher auf, als unter der Monotherapie mit Docetaxel im Ver-</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>Nebenwirkungen nur eingeschränkt verwertbar (keine Angabe von kumulativen Inzidenzen). Insgesamt ist nach Meinung der AkdÄ für diese Teilpopulation ein Zusatznutzen von RD gegenüber PD nicht belegt.</p> <p>Die AkdÄ weist nochmals darauf hin, dass aus den vorliegenden Daten nur eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel (formal korrekte Umsetzung der ZVT) möglich ist. Docetaxel kann jedoch heute nicht mehr als therapeutischer Standard für alle NSCLC-Patienten mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie gelten. Die AkdÄ empfiehlt daher die Befristung des Beschlusses auf zwei Jahre und die Anforderung von Studiendaten unter Berücksichtigung einer nach dem aktuellen Wissensstand adäquaten, differenzierten ZVT.</p>	<p>gleichsarm.</p> <p>Weiterhin wurden relevante Teilpopulationen im Anwendungsgebiet, wie Patienten mit einem erhöhten Risiko für Blutungen oder Patienten mit einem ECOG Performance Status &gt; 1, in der Studie REVEL aufgrund der gewählten Ausschlusskriterien nicht untersucht. Daher ist die Übertragbarkeit auf die in der Versorgung relevante Population eingeschränkt und mögliche Risiken für diese Patienten sind schwer zu beurteilen.</p> <p>Trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ wird im vorliegenden Fall keine Aufteilung der Gesamtpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen, da eine starre Altersgrenze zur getrennten Ableitung eines Zusatznutzens (Patienten &lt; 65 Jahre oder Patienten ≥ 65 Jahre) unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität als problematisch erscheint. So fließen neben dem kalendarischen Alter unter anderem auch der Allgemeinzustand und die vorliegende Komorbidität in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein.</p> <p>Im Ergebnis wird festgestellt, dass für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach einer Platinhaltigen Chemotherapie ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p><i>(siehe Seite 9 der TG)</i></p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Wie das IQWiG hält die AkdÄ eine Unterteilung der Zielpopulation in zwei Subpopulationen (&lt; 65 Jahre / ≥ 65 Jahre) für sinnvoll. Nur für die Population der jüngeren Patienten findet sich aus Sicht der AkdÄ bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel. Demgegenüber ist für ältere Patienten (≥ 65 Jahre) ein Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel nicht belegt.</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses auf zwei Jahre, um dann Daten unter Berücksichtigung einer nach dem aktuellen Wissensstand adäquaten, differenzierten ZVT einzubeziehen.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Reck M, Popat S, Reinmuth N et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25 Suppl 3: iii27-iii39.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten (Krebs in Deutschland): Lunge: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2015/kid\\_2015\\_c33\\_c34\\_lunge.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c33_c34_lunge.pdf?__blob=publicationFile). Zuletzt geprüft: 8. Juni 2016.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Februar 2016.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Non-Small Cell Lung Cancer: <http://www.nccn.org/index.asp>. Fort Washington, Version 2.2016, Stand: 23. November 2015.
5. Eberhardt WE, De RD, Weder W et al.: 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2015; 26: 1573-1588.
6. Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation "Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Januar 2016.
7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Ramucirumab, Nr. 401, A16-10, Version 1.0, Stand: 30. Mai 2016. Berlin, 22. Juni 2016.
8. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation "Taxotere 20 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Taxotere 80 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Taxotere 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Mai 2015.
9. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O et al.: Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet 2014; 384: 665-673.
10. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01703091?term=ramucirumab+docetaxel+nsclc+iv&rank=1>. Zuletzt geprüft: 10. Juni 2016.

## 5.6 Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA

Datum	14.06.2016
Stellungnahme zu	Ramucirumab - 2016-01-03-D-217
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>Gemäß Fachinformation ist Ramucirumab (Cyramza®) in Kombination mit Docetaxel zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie (1).</p> <p>Bristol-Myers Squibb (B-MS) hat den Wirkstoff Nivolumab in der Indikation des „lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen“ in Verkehr gebracht und die frühe Nutzenbewertung begonnen bzw. durchlaufen.</p> <p>B-MS hat Arzneimittel im Anwendungsgebiet in Deutschland in Verkehr und nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von §19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Ramucirumab (Cyramza®) in der oben genannten Indikation teil.</p>	



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG-Bericht:</p> <p>Seite 4 -5, Absatz „Ergebnisse“; Seite 9, letzter Absatz - Seite 10, Absätze 1-3; Seite 14, letzter Absatz -</p>	<p><b>Anmerkung 1: Nicht Berücksichtigung von Endpunkten (PFS, ORR und Krankheitskontrollrate)</b></p> <p>Die morbiditäts- und lebensqualitätsrelevanten Endpunkte PFS und Tumorbewertung (ORR, Krankheitskontrollrate) werden vom IQWiG in der vorliegenden Operationalisierung mit Verweis auf eine nicht nachgewiesene klinische Relevanz als auch auf eine fragliche Patientenrelevanz als nicht valide Surrogatendpunkte bezeichnet. Sie sind nach Auffassung des IQWiG nicht dazu geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Ramucirumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. (2)</p> <p>Position BMS</p> <p>Wir halten es für erforderlich, dass derartige Schlussfolgerungen – ob und unter welchen Bedingungen Endpunkte in der Onkologie als valide zu betrachten und daher für die Bewertung zu berücksichtigen sind – indikationsspezifisch und unter Einbeziehung von medizinischen Fachgesellschaften und biometrischen Experten für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V erfolgen.</p>	<p><b>Zu: „Anmerkung 1: Nicht Berücksichtigung von Endpunkten (PFS, ORR und Krankheitskontrollrate)“</b></p> <p><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>(siehe Seite 7 der TG)</i></p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 15, Absatz 5;  Modul 4A, Seite 34	<p>Weiterhin wird der oftmals geforderte Nachweis der Patientenrelevanz von PFS durch die vom pU zitierte, an deutschen Patienten durchgeführte Patientenpräferenzstudie – die zeigt, dass Progressionsfreiheit für betroffene Patienten durchaus von Relevanz ist - nachdrücklich bestätigt. (3)</p> <p>B-MS bittet den G-BA – wie bereits in seinen Stellungnahmen zu weiteren onkologischen Indikationsgebieten –, die Diskussion zu PFS als eigenständigen Endpunkt in Studien zu onkologischen Indikationen fortzusetzen. Dies erscheint nötig, damit ein transparenter und nachvollziehbarer Umgang mit methodischen Problemen, die durch die Spannungsfelder zwischen ethischen und/oder zulassungsrechtlichen Erfordernissen einerseits und den Anforderungen der Nutzenbewertung andererseits entstehen, geschaffen wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die patientenrelevanten Endpunkte PFS und Ansprechen (ORR und Krankheitskontrollrate) sind geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Ramucirumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG-Bericht, Seite 31 Absatz „Mortalität“;  Seite 33, Absatz „SUE“	<p><b>Anmerkung 2: Ableitung eines unterschiedlichen Zusatznutzens für Patienten &lt; 65 Jahre und ≥ 65 Jahre</b></p> <p>Aufgrund einer Effektmodifikation bei den Endpunkten Gesamtüberleben und schwere unerwünschte Ereignisse leitet das IQWiG einen getrennten Gesamt-Zusatznutzen für die Patientenpopulation &lt; 65 Jahre und ≥ 65 Jahre ab.</p> <p>Position BMS:</p> <p>Die getrennte Ableitung eines Zusatznutzens unter alleiniger Betrachtung des chronologischen Alters der Patienten erscheint BMS nicht sachgemäß. Wie der G-BA in den tragenden Gründen der Bewertung von Nivolumab zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit plattenepithelialer Histologie darlegte, ist die alleinige Bezugnahme auf das Patientenalter, ohne Berücksichtigung von Komorbiditäten und Allgemeinzustand kritisch zu bewerten. (4) Dies entspricht auch der Sicht von BMS.</p> <p>In dem EPAR zu Cyramza® im NSCLC (5) erwähnt die EMA zwar eine geringere Wirksamkeit bei älteren Patienten, jedoch wird die Zulassung nicht dementsprechend eingeschränkt. Damit wird das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis über alle Subgruppen hinweg von der Zulassungsbehörde bestätigt. Ein attestierter geringerer Zusatznutzen würde damit der Feststellung über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Zulas-</p>	<p><b>Zu: „Anmerkung 2: Ableitung eines unterschiedlichen Zusatznutzens für Patienten &lt; 65 Jahre und &gt; 65 Jahre“</b></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ wird im vorliegenden Fall keine Aufteilung der Gesamtpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen, da eine starre Altersgrenze zur getrennten Ableitung eines Zusatznutzens (Patienten &lt; 65 Jahre oder Patienten ≥ 65 Jahre) unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität als problematisch erscheint. So fließen neben dem kalendarischen Alter unter anderem auch der Allgemeinzustand und die vorliegende Komorbidität in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein.</p> <p><i>(siehe Seite 9 der TG)</i></p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sungsbehörde widersprechen, was nicht mit §7 Absatz 2, Satz 5 AM-NutzenV im Einklang steht (6).</p> <p>Weiterhin folgt BMS der Einschätzung des IQWiG nicht, dass die Ergebnisse der REVEL-Studie von der JVCG-Studie tendenziell bestätigt werden. Es zeigen sich Punktschätzer &lt; 1 und überlappende Konfidenzintervalle für das HR der Patienten &lt;65 Jahre und ≥65 Jahre [Modul 4A, Tabelle 4-70]. Eine meta-analytische Betrachtung des Gesamtüberlebens der Subgruppen &lt;65 Jahre und ≥65 Jahre in der JVCG-Studie zeigt zudem keinen Hinweis auf Heterogenität (p=0,49; I<sup>2</sup> = 0%) (eigene Berechnung). Diese These wird durch die vom pU durchgeführte Adjustierung durch prognostische Faktoren in einem multivariaten Modell unterstützt. Der Meinung des IQWiG, dass sich hier weiterhin unterschiedliche Effekte nach Altersgruppen zeigen, folgt BMS nicht. Die Gruppe der älteren Patienten ist nur halb so groß wie die der jüngeren Patienten, so dass automatisch die Konfidenzintervalle größer werden. Die Punktschätzer sind nach der Justierung nach prognostischen Faktoren zwischen beiden Altersgruppen mit Trennpunkt 65 Jahre homogen, und die Konfidenzintervalle der HRs überlappen. Bei einer Trennung bei 70 Jahren und Justierung nach prognostischen Faktoren sieht man zudem keinen Hinweis mehr auf Interaktion [Modul 4A, Tabelle 4-71]. Somit ist ein zufälliges Zustandekommen des Belegs auf Interaktion für das Gesamtüberleben durch das Alter sehr wahrscheinlich.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Der Zusatznutzen ist für die Gesamtpopulation abzuleiten</p>	
<p>IQWiG Bericht, Seite 10, Kapitel 2.3.1: „Eingeschlossene Studien“</p>	<p><b>Anmerkung 3: Berücksichtigung der Studie I4T-JE-JVCG</b></p> <p>Das IQWiG zieht die ausschließlich an japanischen Patienten durchgeführte Studie I4T-JE-JVCG zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.</p> <p>Position BMS:</p> <p>BMS begrüßt die Entscheidung des IQWiG, eine Studie, die dem deutschen Versorgungskontext weitgehend nicht entspricht, zur Dossierbewertung heranzuziehen. Vorhandene Evidenz sollte grundsätzlich - zumindest unterstützend - zur Nutzenbewertung eines Arzneimittels herangezogen werden.</p>	<p><b>Zu: „Anmerkung 3: Berücksichtigung der Studie I4T-JE-JVCG“</b></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend dargestellten Ergebnisse der Studie JVCG werden im vorliegenden Verfahren nicht berücksichtigt. Bei der Studie JVCG handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber Docetaxel in Kombination mit Placebo, die Übertragbarkeit von Ergebnissen einer ausschließlich in japanischen Zentren durchgeführten Studie auf den deutschen Versorgungskontext wird jedoch in diesem Anwendungsgebiet in Frage gestellt.</p> <p>(siehe Seite 6 der TG)</p>

## Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Cyramza® 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2016
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 398. Ramucirumab (Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1383/2016-05-30\\_Nutzenbewertung\\_IQWiG\\_Ramucirumab\\_NSCLC\\_D-217.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1383/2016-05-30_Nutzenbewertung_IQWiG_Ramucirumab_NSCLC_D-217.pdf). Zugriff am 02.06.2016
3. MÜHLBACHER, Axel C.; BETHGE, Susanne. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. The European Journal of Health Economics, 2015, 16. Jg., Nr. 6, S. 657-670.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) vom 04.02.2016 [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3578/2016-02-04\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_2015-07-15-D-184\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3578/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_TrG.pdf). Zugriff am 02.06.2016
5. European Medicines Agency. Cyramza-H-C-2829-II-0003 : EPAR - Assessment Report – Variation [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002829/WC500203169.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002829/WC500203169.pdf) Zugriff am 08.06.2016
6. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/> Aufgerufen am 08.06.2016

## 5.7 Stellungnahme von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Datum	20. Juni 2016
Stellungnahme zu	Ramucirumab – Cyramza® (Lungenkarzinom)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.06.2016 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Ramucirumab (Cyramza®).</p> <p>Darin bewertet das IQWiG Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel hinsichtlich der Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>non small cell lung cancer</i>, NSCLC) mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie (Lilly, 2016).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es in der Subgruppe von Patienten &lt; 65 Jahren einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen und in der Subgruppe von Patienten ≥ 65 Jahren einen Beleg für einen geringeren Nutzen von Ramucirumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt (siehe Tabelle 1) (IQWiG, 2016).</p>	



Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p><b>Tabelle 1: Ramucirumab - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Prüfpräparat</th> <th>zVT</th> <th>Subgruppe</th> <th>Zusatznutzen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2"><b>Ramucirumab</b></td> <td> <b>Docetaxel</b> oder                      Pemetrexed                      (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)                      oder                      Gefitinib oder Erlotinib                      (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)                 </td> <td>&lt; 65 Jahre</td> <td>Beleg für einen <b>geringen</b> Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>                     oder                      Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)                 </td> <td>≥ 65 Jahre</td> <td>Beleg für einen <b>geringeren</b> Nutzen</td> </tr> </tbody> </table>				Prüfpräparat	zVT	Subgruppe	Zusatznutzen	<b>Ramucirumab</b>	<b>Docetaxel</b> oder Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)	< 65 Jahre	Beleg für einen <b>geringen</b> Zusatznutzen	oder Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)	≥ 65 Jahre	Beleg für einen <b>geringeren</b> Nutzen
Prüfpräparat	zVT	Subgruppe	Zusatznutzen											
<b>Ramucirumab</b>	<b>Docetaxel</b> oder Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)	< 65 Jahre	Beleg für einen <b>geringen</b> Zusatznutzen											
	oder Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)	≥ 65 Jahre	Beleg für einen <b>geringeren</b> Nutzen											

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, <i>epidermal growth factor receptor</i>)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen;</li> <li>• lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet</li> </ul> <p>erhalten (Europäische Kommission, 2016).</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Ramucirumab.</p>	
<p><b>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Ramucirumab einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung - wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird - wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, das eine Nutzen-</p>	<p><b>Zu: „1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern“</b></p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	
<p><b>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz hinsichtlich der potentiellen Interessenkonflikte bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der vollständigen Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	<p><b>Zu: „2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern“</b></p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p><b>3. Beteiligung von Patientenvertretern</b></p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.</p>	<p><b>Zu: „3. Beteiligung von Patientenvertretern“</b></p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</b></p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	<p><b>Zu: „4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung“</b></p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

- [1] Europäische Kommission. 2016. Giotrif - Summary of Product Characteristics. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002280/WC500152392.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf) [Aufgerufen am 20.06.2016].
- [2] IQWiG. 2016. Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet - Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1383/2016-05-30\\_Nutzenbewertung\\_IQWiG\\_Ramucirumab\\_NSCLC\\_D-217.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1383/2016-05-30_Nutzenbewertung_IQWiG_Ramucirumab_NSCLC_D-217.pdf) [Aufgerufen am 20.06.2016].
- [3] Lilly. 2016. Fachinformation Cyramza®. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 20.06.2016].

## 5.8 Stellungnahme von Novartis Pharma GmbH

Datum	21.06.2016
Stellungnahme zu	Ramucirumab/Cyramza®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einführung:</b></p> <p>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. (1)</p> <p>Am 1. Juni 2016 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website den Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur frühen Nutzenbewertung in diesem Anwendungsgebiet veröffentlicht. Zu diesem Bericht nimmt Novartis als betroffener pharmazeutischer Unternehmer gemäß § 92 Abs. 3a SGB V im Folgenden Stellung.</p> <p><b>Patientenberichtete Zielgrößen</b></p> <p>Die Erhebung patientenberichteter Zielgrößen erfolgte in den beiden für die Bewertung relevanten Studien REVEL und JVCG mit Hilfe der Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). Bei dem Fragebogen handelt es sich um ein indikationsspezifisches Instrument zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen, das insgesamt 9 Items umfasst. (2) (3) Über die Symptomfragen 1-6 werden die häufigsten Symptome des Lungenkarzinoms (Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Atemnot, Bluthusten und Schmerz) abgefragt. Der zur Messung der Lebensqualität vorgesehene Teil des In-</p>	



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>struments (Fragen 7-9) besteht aus Fragen zum symptombedingten Leiden, zur Aktivitätsbeeinträchtigung und zur allgemeinen Lebensqualität. (4) Zur Auswertung kann ein Mittelwert aus allen 9 Items gebildet werden (Gesamtscore). Zusätzlich können der Average Symptom Burden Index (ASBI), bestehend aus dem Mittelwert der 6 Symptomfragen, sowie die jeweiligen Einzel-Items zur Erfassung von Änderungen in bestimmten Bereichen berichtet werden. (5)</p> <p><u>Krankheitssymptomatik</u></p> <p>Für die Erhebung der Krankheitssymptomatik zieht das IQWiG ausschließlich die Ergebnisse der REVEL-Studie heran. Die Ergebnisse der Studie JVCG bleiben bei der Bewertung des Instituts dagegen unberücksichtigt, da für diese Studie keine Auswertung der Symptomskalen als ASBI vorliegt. Novartis verweist darauf, dass jedoch für beide Studien die Ergebnisse der 6 Einzel-Items vorliegen, die wie der ASBI validiert sind (2) (3), und somit ebenfalls für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u></p> <p>In der Kategorie „Lebensqualität“ stehen aus Sicht des IQWiG keine Daten für die Nutzenbewertung zur Verfügung. Die im Dossier vorgelegten Ergebnisse zum LCSS-Gesamtscore schließen die Autoren des Berichts nicht in die Bewertung ein, da dieser nicht für die gesundheitsbezogene Lebensqualität validiert sei.</p>	<p><b>Zu: „Krankheitssymptomatik“</b></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend dargestellten Ergebnisse der Studie JVCG werden im vorliegenden Verfahren nicht berücksichtigt. Bei der Studie JVCG handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegenüber Docetaxel in Kombination mit Placebo, die Übertragbarkeit von Ergebnissen einer ausschließlich in japanischen Zentren durchgeführten Studie auf den deutschen Versorgungskontext wird jedoch in diesem Anwendungsgebiet in Frage gestellt.</p> <p><i>(siehe Seite 6 der TG)</i></p> <p><b>Zu: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“</b></p> <p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen, es ergeben sich jedoch keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allerdings liegen aus beiden Studien REVEL und JVCG Ergebnisse zu den Einzelfragen 7-9 vor. Diese hat das IQWiG bei der Nutzenbewertung zu Nivolumab der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet und für die Messung der Lebensqualität als validiert angesehen. (4) Die Ergebnisse der summativen Fragen 7-9 können somit zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen werden und sind dementsprechend bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p><b>Literatur:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Fachinformation Cyramza<sup>®</sup>, Stand Januar 2016</li><li>2. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Potanovich LM. Quality of life assessment in individuals with lung cancer: testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). Eur J Cancer 1993; 29A(Suppl 1): S51-S58.</li><li>3. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Cox C, Belani CP, Grunberg SM et al. Measurement of quality of life in patients with lung cancer in multicenter trials of new therapies: psychometric assessment of the Lung Cancer Symptom Scale. Cancer 1994; 73(8): 2087-2098.</li><li>4. Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</li><li>5. <a href="http://www.lcss-ql.com/">http://www.lcss-ql.com/</a>, aufgerufen am 17.06.2016</li></ol>	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Fachinformation Cyramza<sup>®</sup>, Stand Januar 2016
2. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Potanovich LM. Quality of life assessment in individuals with lung cancer: testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). Eur J Cancer 1993; 29A(Suppl 1): S51-S58.
3. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Cox C, Belani CP, Grunberg SM et al. Measurement of quality of life in patients with lung cancer in multicenter trials of new therapies: psychometric assessment of the Lung Cancer Symptom Scale. Cancer 1994; 73(8): 2087-2098.
4. Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
5. <http://www.lcss-ql.com/>, aufgerufen am 17.06.2016

## 5.9 Stellungnahme von Roche Pharma AG

Datum	21.06.2016
Stellungnahme zu	Ramucirumab/Cyramza®
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Christoph Köhler, Dr. Andrea Krühn, Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.06.2016 wurde die Nutzenbewertung zu Ramucirumab in der Indikation lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie veröffentlicht (1, 2).</p> <p>Die Roche Pharma AG vermarktet die Wirkstoffe Bevacizumab/Avastin® (3) sowie Erlotinib/Tarceva® (4) zur Behandlung des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen NSCLC in Deutschland und nimmt folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Ramucirumab (Lunge).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Christoph Köhler, Dr. Andrea Krühn, Roche Pharma AG

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p><u>Patientenrelevanz des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <p>Beide vom pU dargestellten Studien weisen PFS als Endpunkt auf (sekundärer Endpunkt in REVEL, primärer Endpunkt in JVCG). Im Gegensatz zum pU erkennt das IQWiG PFS in der vorliegenden Operationalisierung (Zeit von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod jeglicher Ursache) nicht als patientenrelevanten Endpunkt an (1).</p> <p>Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie, die für eine Behandlung mit Ramucirumab indiziert sind, verfügen über eine schlechte Prognose. Jede Linderung von Symptomen, klinisch diagnostizierbare Therapieansprache sowie ein verzögerter Progress entspricht einem Therapieerfolg, der aus Sicht von Roche im Interesse des Patienten liegt und entsprechend relevant ist. Dafür spricht ebenfalls, dass verschiedene Arzneimittelzulassungen auf dem primären Endpunkt PFS basieren und die EMA PFS ebenfalls als patientenrelevant anerkennt (5). Laut IQWiG dienen die Anfor-</p>	<p><b>Zu: „Patientenrelevanz des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS)“</b></p> <p><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>(siehe Seite 7 der TG)</i></p>

Stellungnehmer: Dr. Christoph Köhler, Dr. Andrea Krühn, Roche Pharma AG

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>derungen, welche die EMA an die Zulassung eines Arzneimittels stellt, lediglich zum Nachweis der klinischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, was jedoch nicht bedingt, dass PFS zur Beschreibung eines patientenrelevanten Therapieeffekts eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden kann. Entgegen dieser Meinung vertritt Roche die Position, dass die abweichenden Anforderungen der Zulassungsbehörde und die des IQWiG sich nicht automatisch ausschließen und keinen Einfluss auf die von der EMA beschriebene Patientenrelevanz von PFS haben.</p> <p>Bedingt durch den Krankheitsprogress kann es zum Neuauftreten bzw. zur Verschlechterung Lungenkrebs-spezifischer Symptome (wie Dyspnoe, Kurzatmigkeit oder Schmerzen) kommen. Des Weiteren geht ein Fortschreiten der Erkrankung oft mit Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Angstzuständen und Depressionen einher. Der Krankheitsprogress in diesem Erkrankungsstadium und die sich anschließenden weiteren Therapielinien sind von einer deutlichen Einschränkung der zur Wahl stehenden Therapieoptionen und eine gegenüber den Vortherapien geringere Ansprechrate der Therapie begleitet. Im Falle eines erneuten Wechsels auf ein chemotherapeutisches Behandlungsregime ergeben sich für den Patienten, bedingt durch die intravenöse Applikationsform und das Nebenwirkungsprofil der Substanzen, weitere Einschränkungen für die Le-</p>	



Stellungnehmer: Dr. Christoph Köhler, Dr. Andrea Krühn, Roche Pharma AG

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>bensqualität.</p> <p>Eine Untersuchung der Patientenpräferenzen mit dem vom IQWiG anerkannten methodischen Ansatz der Conjoint-Analyse (1) zeigt, dass für NSCLC-Patienten in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium das progressionsfreie Überleben ebenso relevant ist wie die Lungenkrebs-spezifische Symptomatik (6).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Roche vertritt die Position, dass PFS einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt, der als Morbiditätsparameter zu werten ist und in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte.</p>	
	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p><u>Abgeleiteter Zusatznutzen aus Nutzen-Schaden Abwägung (Saldierung)</u></p> <p>Laut IQWiG liegen für zwei Endpunkte eine Effektmodifikation vor, weshalb eine differenzierte Darstellung des Zusatznutzens für die Subgruppe &lt; 65 Jahre und für die Subgruppe ≥ 65 Jahre vorgenommen wurde. Während der pU einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation ableitet, stellt das IQWiG einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen für die</p>	<p><b>Zu: „Abgeleiteter Zusatznutzen aus Nutzen-Schaden Abwägung (Saldierung)“</b></p> <p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen, es ergeben sich jedoch keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Dr. Christoph Köhler, Dr. Andrea Krühn, Roche Pharma AG

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>Subgruppe &lt; 65 Jahre und einen Beleg für einen geringeren Zusatznutzen für die Subgruppe ≥ 65 Jahre fest. Die entsprechenden Bewertungen basieren auf der Gegenüberstellung positiver und negativer Effekte der Endpunkte Mortalität und schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen, wobei eine Verrechnung entgegengesetzter Effekte für Patienten ≥ 65 Jahre mangels positiver Effekte entfällt (1).</p> <p>Roche vertritt die Position, dass es an methodischer Transparenz bezüglich der Ableitung des Zusatznutzens anhand der Gegenüberstellung und Verrechnung von Nutzen und Schaden durch das IQWiG fehlt. Unklar ist, zu welchen Anteilen die einzelnen Kategorien gewichtet werden. Weiterhin impliziert die Saldierung, die einzelnen Kategorien würden in keinem Zusammenhang zu einander stehen, da andernfalls eine Mehrfachwertung eines Effektes, ob positiv oder negativ, nicht ausgeschlossen werden kann. In diesem Zusammenhang ist nicht abschließend feststellbar, welche negativen Auswirkungen schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen auf das Gesamtüberleben haben und ob der negative Effekt entsprechend mehrfach in die Bewertung des Zusatznutzens eingeflossen ist, während der positive Effekte des progressionsfreien Überlebens seitens des IQWiG nicht berücksichtigt wurde.</p>	

Stellungnehmer: Dr. Christoph Köhler, Dr. Andrea Krühn, Roche Pharma AG

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)
	<b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Eine Spezifizierung der Gewichtung einzelner Effekte sowie der berücksichtigten alters-, geschlechts- und lebenslagenspezifischen Besonderheiten, die laut IQWiG Methodenpapier (7) berücksichtigt werden, wäre im Sinne einer methodisch nachvollziehbaren Darstellung des resultierenden Zusatznutzens wünschenswert.	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ramucirumab (Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016. Version 1.0 vom 30.05.2016:[Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/222/#tab/nutzenbewertung> (Stand 17.06.2016)].
2. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. (Stand Januar 2016). 2016.
3. Roche Pharma AG. Fachinformation Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. (Stand Juni 2016). 2016.
4. Roche Pharma AG. Fachinformation Tarceva® 25 mg Filmtabletten, 100 mg Filmtabletten, 150 mg Filmtabletten. (Stand Januar 2016). 2016.
5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man 2012. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf) (Stand 17.06.2016).
6. Muhlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. Eur J Health Econ. 2015;16(6):657-70.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.2 2015. Available from: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf) (Stand 07.05.2015).

## 5.10 Stellungnahme von Medac GmbH

Datum	<< 21. Juni 2016 >>
Stellungnahme zu	<< Ramucirumab/ Cyramza® >> Vorgangsnummer 2016-03-01-D-217
Stellungnahme von	<< <i>medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i> >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Recherche des G-BA zur Vergleichstherapie [1]            Die Recherche des G-BA ist vom Stand September 2014. Der Start der Nutzenbewertung von Ramucirumab ist der 01.03.2016. In den dazwischenliegenden 18 Monaten wurden neue Substanzen zugelassen und vom G-BA bewertet. (Crizotinib; neues Anwendungsgebiet [2] vom 01.01.16; Nivolumab; nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom vom 15.08.2015 [3] und Nintedanib; nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom [4])            Warum wurden die Wirkstoffe nicht in die Recherche zur Vergleichstherapie mit einbezogen?</p>	<p><b>Zu: „Recherche des G-BA zur Vergleichstherapie“</b>  <u>Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO</u></p> <p>Mit Nintedanib und Nivolumab stehen für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Afatinib ist zwar unabhängig von Therapielinien zu Behandlung von TKI-naiven Patienten zugelassen, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen wurde vom G-BA allerdings nur in der Erstlinientherapie gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed bei Patienten mit EGFR-Mutation Del19 festgestellt.</p> <p>Afatinib, Nintedanib und Nivolumab werden deshalb vom G-BA nicht als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für Ramucirumab angesehen.</p> <p>Gegenüber dem Wortlaut der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird festgestellt, dass Crizotinib nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen, die noch nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden, eine Therapieoption darstellt. Dies ist nötig, da Crizotinib seit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch zur Behandlung von therapienaiven Patienten zugelassen wurde. Weiterhin wird Afatinib in der Aufzählung von Wirkstoffen ergänzt, nach deren Vorbehandlung keine Therapie mit Erlotinib oder Gefitinib erfolgen soll. Die Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Dossierbewertung nicht erforderlich.</p> <p><i>(siehe Seite 5 der TG)</i></p>

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Bewertung [5] Das IQWiG bewertet Ramucirumab mit einem Zusatznutzen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien für die Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Docetaxel. Darüber hinaus zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Dabei ergibt sich für Patienten &lt; 65 Jahre ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Docetaxel. In der Gruppe der Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ramucirumab + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel. Für Patienten ≥ 65 Jahre ist ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben damit nicht belegt. Obwohl das Alter keine Stratifizierungsvariable für die Randomisierung in den Zulassungsstudien war, wertet das IQWiG nach dem Alter aus. Während für die Stratifizierungsfaktoren eine gewisse Balance bezüglich prognostischer Faktoren zwischen den Behandlungsgruppen sichergestellt ist, gilt dies für die Subgruppen nach Alter nicht. [6] Wodurch ist dieses Vorgehen gerechtfertigt?</p>	<p><b>Zu: „IQWiG Bewertung“</b> <u>Gesamtbewertung</u> Trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ wird im vorliegenden Fall keine Aufteilung der Gesamtpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen, da eine starre Altersgrenze zur getrennten Ableitung eines Zusatznutzens (Patienten &lt; 65 Jahre oder Patienten ≥ 65 Jahre) unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität als problematisch erscheint. So fließen neben dem kalendarischen Alter unter anderem auch der Allgemeinzustand und die vorliegende Komorbidität in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein. <i>(siehe Seite 9 der TG)</i></p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme



## **Literaturverzeichnis**

- [1] zVT vom G-BA
- [2] G-BA Beschluss Crizotinib (neues Anwendungsgebiet)
- [3] G-BA Beschluss Nivolumab (neues Anwendungsgebiet)
- [4] G-BA Beschluss Nintedanib
- [5] Dossierbewertung A16-11 Version 1.0 Ramucirumab (Lungenkarzinom) 30.05.2016  
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
- [6] Dossier Modul 4

### 5.11 Stellungnahme vom Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.06.2016
Stellungnahme zu	Ramucirumab (Cyramza®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i>

## 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. Juni 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Ramucirumab (Cyramza®) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Die Nutzenbewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG im Vergleich zu Docetaxel einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen in der Subgruppe der Patienten unter 65 Jahren. Ausschlaggebend war dabei die Abwägung des IQWiG aus positiven Effekten beim Gesamtüberleben und unerwünschten Ereignissen sowie negativen Effekten bei unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Für die Patienten ab 65 Jahren sieht das IQWiG einen Beleg für geringeren Nutzen, da nach seiner Auffassung in dieser Subgruppe ausschließlich negative Effekte bei unerwünschten Ereignissen vorliegen würden.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Aussagekraft der Subgruppenanalysen des IQWiG ist methodisch limitiert</b></p> <p>Die aufgeführten Subgruppenanalysen des IQWiG und die daraus abgeleiteten Beurteilungen folgen in der vorliegenden Nutzenbewertung wiederholt einem IQWiG-eigenen abstrakten Formalismus, ohne dass eine Vielzahl von methodischen Limitationen und pathophysiologischen Überlegungen hinreichend gewürdigt werden. Nach einer Vielzahl von untersuchten Subgruppen zu mehreren Endpunkten und potenziellen Modifikatoren erzeugen die vom IQWiG abgeleiteten Empfehlungen den potenziell fälschlichen Eindruck einer Pseudogenauigkeit oder lassen sich nicht mehr nachvollziehen. Eine differenzierte Diskussion zur medizinischen Plausibilität der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen findet nicht statt. Formale Schwellenwerte für eine Effektmodifikation genügen hier offenbar der Ableitung von Empfehlungen an den Auftraggeber.</p> <p>Insbesondere sieht das IQWiG im Endpunkt „Gesamtüberleben“ eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Alter. Daraus schlussfolgert das IQWiG, dass lediglich für die Subgruppe „&lt; 65 Jahre“ jeweils ein Zusatznutzen vorliegen würde, jedoch nicht für die Subgruppe „≥ 65 Jahre“. Unerwähnt bleiben solche Limitationen, die sich aus der verringerten Fallzahl der Subgruppen der Männer und der damit verbundenden geringeren Power ergeben. Darüber hinaus werden diese Subgruppenergebnisse auch nicht hinsichtlich ihrer medizinischen Plausibilität beurteilt. Eine solche Diskussion sollte jedoch einer differenzierten Aussage zum Zusatznutzen einzelner Subgruppen vorausgehen.</p>	<p><b>Zu: „Aussagekraft der Subgruppenanalysen des IQWiG ist methodisch limitiert“</b></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ wird im vorliegenden Fall keine Aufteilung der Gesamtpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen, da eine starre Altersgrenze zur getrennten Ableitung eines Zusatznutzens (Patienten &lt; 65 Jahre oder Patienten ≥ 65 Jahre) unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität als problematisch erscheint. So fließen neben dem kalendarischen Alter unter anderem auch der Allgemeinzustand und die vorliegende Komorbidität in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein.</p> <p><i>(siehe Seite 9 der TG)</i></p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

keine Literatur

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Ramucirumab (Lungenkarzinom)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. Juli 2016  
von 14.10 Uhr bis 15.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Borchardt-Wagner  
Frau Prof. Dr. Kretschmer  
Herr Dr. Sashegyi  
Frau Dr. Wunderle

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Fetscher  
Frau Dr. Köberle

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

Herr Dr. Ebner  
Herr Dr. Pfeil

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

Herr Dr. Kaiser  
Herr Dr. Ley

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

Herr Dr. Ehrnsperger  
Herr Dr. Stengel

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

Herr Prof. Dr. Grohé

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner



Beginn der Anhörung: 14.10 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, Cyramza die Zweite, herzlich willkommen mit teilweise gewechselter Besetzung hier im 35a-Verfahren! Jetzt geht es um das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. Basis unserer heutigen Anhörung ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 30. Mai 2016, in der für die Patientengruppe der unter 65-Jährigen vom IQWiG ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen und für die Gruppe der über 65-Jährigen ein Beleg für einen geringeren Nutzen gesehen wird.

Stellung genommen haben Lilly Deutschland als pharmazeutischer Unternehmer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, dann Novartis Pharma, dann Boehringer Ingelheim, dann Bristol-Myers Squibb und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße zu dieser Anhörung – das muss ich für das Protokoll festhalten – für Lilly Deutschland Frau Professor Dr. Kretschmer, die bereits in der Anhörung zuvor hier gewesen ist, Herrn Borchardt-Wagner, Herrn Dr. Sashegyi und Frau Dr. Wunderle, dann wieder Herrn Professor Dr. Wörmann für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, ebenfalls wieder Herrn Dr. Fetscher und Frau Dr. Köberle von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann Herrn Ebner und Herrn Dr. Pfeil von Bristol-Myers Squibb, dann von Boehringer Ingelheim Herrn Dr. Kaiser, dann Herrn Dr. Ehrnsperger und Herrn Stengel von Novartis Pharma, dann Herrn Professor Dr. Grohé von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom Verband forschender Arzneimittelhersteller. Ist jemand noch nicht aufgerufen worden? – Das ist nicht der Fall.

Ich gebe meinen üblichen geschäftsleitenden Hinweis: Es wird ein Wortprotokoll geführt, deshalb nennen Sie bitte Ihren Namen und die entsendende Institution bzw. das Unternehmen.

Wir werden uns heute unter anderem mit der Fragestellung beschäftigen müssen, ob die Aufteilung der Patienten nach starren Altersgruppen unter 65 Jahren und über oder gleich 65 Jahre sinnvoll ist. Dann wäre die Frage bedeutsam, ob die Ergebnisse der japanischen Studie JVCG auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Sodann wird es um eine Frage gehen, die wir vorhin auch schon erörtert haben: Sind die Zulassungsstudie und die hier untersuchte Studienpopulation repräsentativ für die Patienten im Anwendungsgebiet, zumal hier eben Patienten mit einem bestimmten Risiko für Blutungen nicht eingeschlossen worden sind? Daraus könnte ja möglicherweise eine Unterschätzung möglicher Schadensrisiken folgen. Dann sind in der Zulassungsstudie auch Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand nicht untersucht worden. Auch das haben wir vorhin schon erörtert; das ist die übliche Diskussion, die immer wieder geführt wird. Schließlich wäre auch noch die Fragestellung von Belang, ob der Fragebogen LCSS auch zur Erfassung der Lebensqualität verwendet werden kann, daneben natürlich auch alle anderen Dinge, die Sie vortragen und einführen möchten. Wer möchte mit einem kurzen einleitenden Statement beginnen? - Frau Professor Kretschmer, Sie haben das Wort.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Zur Indikation, wie gerade schon angekündigt: Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, die zweite Indikation, fortgeschrittenes oder metasta-

siertes Kolonkarzinom, auch dabei handelt es sich natürlich um eine schwerwiegende Erkrankung im Palliativzustand.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir sind jetzt bei der Lunge.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Sehen Sie, es passiert wieder.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich passe aber auf, ich bewahre Sie vor Schlimmerem.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Danke, zwei Anhörungen pro Tag sind einfach zu viel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Da sehen Sie einmal, was wir leiden müssen.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Es geht um das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom selbstverständlich.

Für die Diskussion habe ich wieder drei Experten aus unserem Hause mitgebracht: Frau Wunderle, unsere Vertreterin aus der Medizin, Herrn Borchardt-Wagner, verantwortlich für die Dossiererstellung, und Herrn Sashegyi für die Statistik. Wie bereits erwähnt, handelt es sich um ein fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, eine schwerwiegende Erkrankung. Behandelt wird sie heute auch mit Chemotherapeutika in Kombination bzw. allein oder in Kombination mit den neueren Therapieoptionen, die in den letzten Jahren glücklicherweise auf dem deutschen Markt zur Verfügung gestellt werden konnten. Da haben wir drei Gruppen: einmal die, die über mutationsspezifische Ansatzpunkte, Signalwege wirken, zum anderen haben wir die Immuntherapeutika, und wir haben einen Angiogenese-Inhibitor. Wie bereits erwähnt, ist der VEGF2-Rezeptor für die Tumor-Angiogenese von entscheidender Bedeutung. Eine Überexpression dieses Rezeptors korreliert auch beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer schlechten Prognose, mit einem Risiko für eine Metastasierung, und ist damit eigentlich ein guter Angriffspunkt, um ein Therapeutikum wirken zu lassen.

Ramucirumab ist, wie schon erwähnt, der erste Antikörper, der über den Rezeptor wirkt. Er bietet damit in der Therapiekaskade eine weitere Option; denn obwohl wir glücklicherweise in den letzten Jahren eine Vielzahl von neuen targetspezifischen, also auf die Zielpopulation abzielenden strukturspezifischen Therapeutika hatten, gibt es immer noch Patienten, die davon nicht profitieren können. Darüber hinaus ist Ramucirumab unabhängig zur Histologie und auch Mutationsstatus-unabhängig zugelassen.

Die Wirkung, die wir sehen, ist eine Steigerung des Gesamtüberlebens um 1,4 Monate bei einer insgesamt vergleichbaren Lebensqualität. Das heißt, wir bieten den Patienten eine Option mit einem längeren Überleben bei zur Kontrollgruppe vergleichbarer Lebensqualität.

Für unsere Anhörungen wichtig – Sie haben es schon angesprochen, Herr Hecken – sind insbesondere die Effekte, die sich im Hinblick auf die Altersspezifität aus unserem Dossier ableiten lassen. Aber auch hier sehen wir wie schon in der Anhörung vorhin keine Rationale, dass es aus dem Wirkmechanismus oder der Tumorbiologie einen Hinweis auf eine Altersabhängigkeit gibt. Auch aus den klinischen Studien, die wir für Ramucirumab sonst noch zur Verfügung haben und die wir vorhin schon diskutiert haben, gibt es keinen Hinweis auf eine Altersspezifität.

Die EMA hatte uns angeregt, eine Quintilanalyse durchzuführen, um diesem Alterseffekt auf die Spur zu kommen. Sie hatte sie intensiv angeschaut und kam zu dem Schluss, dass für sie dort kein solches Signal zu sehen ist, dass es eine altersabhängige Zulassung gibt. Die

Zulassung ist also auf Basis der Quintilanalyse altersunabhängig erfolgt, die die EMA selbst angeregt hatte, weil Interesse daran bestand.

Der zweite Punkt, der für uns wichtig ist – auch er wurde schon angesprochen – ist die japanische Studie. Auch dort war thematisiert worden, ob sie für den deutschen Versorgungskontext eine Rolle spielt. Dazu möchte ich nur anmerken, dass in der Vergangenheit japanische Studien hier im Hause nicht anerkannt, sondern ausgeschlossen worden sind, weil sie nicht dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Nicht umsonst verlangen die japanischen Zulassungsbehörden extra eine neue Studie, um die Zulassung in Japan überhaupt erteilen zu können.

Die REVEL-Studie, die zur Verfügung steht, ist eine sehr umfassende Studie, die den Versorgungskontext in Deutschland sehr gut abbildet. IQWiG hat geurteilt, dass die Studie für Deutschland repräsentativ ist, weil sie eben so wenige Asiaten eingeschlossen hatte. Zusätzlich ist die japanische Studie, die JVCG-Studie, in der Studienpopulation recht klein; sie entspricht nur 15 Prozent der Studienpopulation, die wir in der großen REVEL-Studie hier vorgelegt haben. Insgesamt steht also eine weitere Therapieoption bei der Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten Lungenkarzinoms für die Patienten zur Verfügung, und zwar mit einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben bei einer vergleichbaren Lebensqualität, wie wir anhand der Kontrollgruppe zeigen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Vielleicht noch eine Sache an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben ja kritisiert, dass das IQWiG für die Herleitung eines geringeren oder größeren Schadens zum Teil selbst berechnete RRs herangezogen habe, bei denen die unterschiedlichen Therapiedauern in den jeweiligen Studienarmen nicht in die Bewertung der UEs eingeflossen sind. Sie haben mit Ihrer Stellungnahme Time-to-Event-Analysen für die vom IQWiG selektierten UEs vorgelegt, die im Dossier nicht enthalten waren. Können Sie dazu vielleicht noch zwei, drei Takte sagen, damit wir das eben auch hier offiziell eingeführt haben? Wer macht das? - Herr Dr. Sashegyi bitte.

**Herr Dr. Sashegyi (Lilly):** Herr Hecken, wenn ich Ihre Frage richtig verstanden habe, wollen Sie wissen, welche zusätzlichen Analysen es außer denen gibt, die jetzt in der Stellungnahme vorgelegt wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Sie mit der Stellungnahme eingereicht haben. Sie haben ja in Ihrer Dossierbewertung gesagt, das IQWiG habe gerechnet, aber nicht berücksichtigt, welche unterschiedlichen Therapieverläufe und Therapiedauern hier stattgefunden haben. Dies haben Sie zu bereinigen und nebeneinanderzustellen versucht. Das würde ich jetzt gern an dieser Stelle hören, damit es auch im Protokoll erscheint.

**Herr Dr. Sashegyi (Lilly):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich gebe es einmal an meine Kollegin Frau Wunderle weiter, die vielleicht anfängt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wunderle, bitte schön.

**Frau Dr. Wunderle (Lilly):** Bei den zusätzlichen Analysen, die wir in der Stellungnahme noch dargestellt haben, waren Time-to-Event-Analysen, wie Sie schon richtig bemerkt haben, weil in der Nutzenbewertung des IQWiG bei der Bestimmung der unerwünschten Ereignisse nur Relativ Risk zur Verfügung stand. Wir haben für die Nutzenbewertung bzw. in unserem Dossier einerseits deskriptiv die Japan-Studie, die JVCG-Studie, dargestellt, haben uns aber aus verschiedenen Gründen, nämlich aus biologischen, demografischen und auch

Studiendesigngründen entschieden, im Dossier die Studie darzustellen und keine Metaanalyse zu machen. Gleichzeitig wollen wir immer transparent sein und alle Studien vorstellen, die es im Indikationsgebiet gibt. Deshalb haben wir in der Stellungnahme auch die Time-to-Event-Analysen dargestellt. Wenn Sie möchten, kann ich gerne noch auf die einzelnen Punkte eingehen. Ansonsten möchte ich mit dem Satz abschließen, dass nach unserer Ansicht für den deutschen Versorgungskontext die REVEL-Studie ausschlaggebend ist. In der REVEL-Studie konnten wir eine signifikante patientenrelevante Gesamtüberlebensverbesserung bei einem akzeptablen Risikoprofil sehen, wie es auch die EMA im EPAR festgelegt hat.

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

**Frau Dr. Wieseler:** Ich möchte vielleicht nur kurz Frau Kretschmer korrigieren: Es ist nicht so, dass wir im Bericht beschreiben, dass wir, weil so wenige asiatische Patienten in der REVEL-Studie eingeschlossen sind, sie für auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar halten; vielmehr beschreiben wir, dass, weil so wenige asiatische Patienten eingeschlossen sind, die darüber hinaus außerhalb der für die Asiaten zugelassenen Dosierung behandelt werden, die Relevanz der Studie nicht infrage gestellt wird; das ist ein Unterschied. Da würde ich Sie bitten, unseren Bericht genau zu lesen. Was die Berücksichtigung der JVCG-Studie angeht, ist es richtig, dass wir uns natürlich eine Studie, die ausschließlich mit asiatischen Patienten durchgeführt wird, zunächst anschauen. Das haben wir auch hier gemacht. Wir haben natürlich, wie immer, wenn wir eine Metaanalyse machen, uns angeschaut, ob die Ergebnisse heterogen sind. Mit einer Ausnahme waren die Ergebnisse vollkommen homogen. In einem solchen Fall entschließen wir uns, beide Studien zu betrachten, um die Informationen zu verwerten und ein präziseres Ergebnis zu erhalten. In den Fällen, in denen wir eine Heterogenität gesehen hätten, hätten wir natürlich auf die REVEL-Studie und nicht auf die JVCG-Studie rekurriert.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich habe auch eine Frage, bei der es um die japanische Studie geht, gleichzeitig aber auch um die Subgruppenbildung nach Alter. Es zeigte sich ja in der vom IQWiG durchgeführten Metaanalyse bei Patienten über 65 Jahren ein ganz leichter Trend, ein Hazard Ratio knapp oberhalb von 1 zu einer Effekturnkehr. Es ist ja eine etwas andere Situation, als wir sie vorhin hatten; beim KRK ist es ein bisschen unterschiedlich. Die Effektgröße – ich bin einmal vorsichtig – bedeutet einen Trend oder eine Andeutung einer Effekturnkehr, der sich auf der Einzelstudien Ebene in der REVEL-Studie zeigte, dort sogar noch etwas stärker, aber nicht in der japanischen Studie, wenn man auf sie einfach einmal deskriptiv guckt; es ist ja keine Analyse. Dort entsteht sogar die Betrachtung – beide haben ein Hazard Ratio -, dass in der japanischen Studie beide Arme deutlich unter 1 liegen.

Jetzt ist die erste Frage, wobei man das natürlich so nicht rechnen kann, ob die japanischen Studienteilnehmer möglicherweise stärker – ich sage es ganz vorsichtig – Nun die erste Frage an die Experten oder vielleicht auch an den Unternehmer: Könnten dabei Tumorbiologie und/oder Unterschiede in Lebensweise und Demografie eine Rolle spielen? Bei der Lebensweise denke ich speziell an die doch deutlich höhere Lebenserwartung in Japan bei der gleichen Grenze von 65 Jahren, die angelegt wird, und vielleicht auch an gesündere Ernährung usw. Ganz pointiert gefragt: Macht diese starre 65-Jahre-Altersgrenze, bei der ja nach den Effektmodifikationen geguckt wurde, in dieser Konstellation Ihrer Einschätzung nach einen Sinn, wenn man beide Studien aus einem so unterschiedlichen Kulturkreis mit den hier beschriebenen bei deskriptiver Betrachtung vorhandenen Unterschieden anguckt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Fangen wir mit Herrn Dr. Sashegyi an, und dann würde ich es an die Experten hinten weitergeben.

**Herr Dr. Sashegyi (Lilly):** Vielen Dank für die Fragen. Wir finden, dass diese Einteilung nach Alter und unterschiedlichen Behandlungseffekten nicht sinnvoll ist. Sie haben es ja schon angesprochen, der Effekt scheint nicht beständig zu sein. Schauen wir uns jetzt die Punktschätzer sowie das an, was mit diesen Punktschätzern in den beiden Altersgruppen passiert. Wenn wir zwei sinnvolle Sachen machen, um dieses Verhältnis zwischen Alter und Behandlungseffekt besser zu verstehen, wenn wir einen einzigen Trennwert nehmen, zum Beispiel 65 Jahre, den wir nur hinzugezogen haben, um den Anforderungen der Zulassungsbehörden gerecht zu werden, dann müssen wir uns eigentlich sagen, dass dieser Trennwert willkürlich ist. Deshalb ist es sinnvoll, verschiedene Trennwerte anzuschauen; das haben wir auf Anregung der EMA auch gemacht. Da sehen wir, dass wir verschiedene Ergebnisse erhalten, und zwar besonders nach – das ist auch wichtig – Adjustierung für wichtige prognostische Faktoren, was wiederum bei Subgruppenvariablen sinnvoll ist, insbesondere denen, die wie Alter nicht zur Stratifizierung hinzugezogen wurden. Da sehen wir zum Beispiel, dass das adjustierte Modell mit Trennwert 65 zeigt, dass der p-Wert der Interaktion um ein Zehnfaches ansteigt. Wenn wir jetzt bei diesem adjustierten Modell den Trennwert auf 70 verschieben, ist die Interaktion überhaupt nicht mehr vorhanden. Es ist also kein robuster Effekt, kein beständiger Effekt.

Ich würde jetzt zum Thema Tumorbilogie und dann vielleicht auch noch für die Frage zur Metaanalyse an meine Kollegin Frau Wunderle weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, vorher noch Frau Dr. Müller.

**Frau Dr. Müller:** Eine ganz kurze Rückfrage an Sie, Herr Dr. Sashegyi, wenn ich es richtig ausgesprochen habe, wie ich hoffe.

**Herr Dr. Sashegyi (Lilly):** Das stimmt.

**Frau Dr. Müller:** Wir hatten jetzt zumindest in der REVEL-Studie einen Anteil von ungefähr 30 Prozent oder einem Drittel über 65-Jährigen; in der japanischen Studie ungefähr die Hälfte. Meine Frage ist, weil Sie jetzt sagen, dass man nichts mehr sieht, wenn man 70 Jahre als Trennkriterium nimmt: Wie viele sind denn dann überhaupt noch über 70 Jahre alt?

**Herr Dr. Sashegyi (Lilly):** Wenn ich mich jetzt richtig erinnere, waren es weniger als ein Drittel. Es waren immer noch mehrere hundert Patienten in der REVEL-Studie; natürlich ist die JVCG-Studie viel kleiner. Sie haben schon recht, wenn die Subgruppen dann so klein werden, dass man überhaupt nichts mehr erkennt, ist es natürlich auch nicht hilfreich. Da würde ich dann sagen, dass wir uns lieber die Quintilanalyse anschauen, die wir später vielleicht noch näher besprechen können, wo wir die Altersverteilung in fünf verschiedene Gruppen vorgenommen haben, sodass wir genau sehen können, was eigentlich dieser Effekt über die gesamte Alters ist, wie es sich dabei verhält. Da sehen wir, dass bei der Quintilanalyse alle Punktschätzer bei der REVEL-Studie unter dem Wert 1,0 liegen. Wir wollen uns nicht nur auf eine einzige kleine Subgruppe verlassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu noch eine Nachfrage von Frau Müller und danach eine Nachfrage von Frau Wieseler.

**Frau Dr. Müller:** Ganz kurz: Wie viel Prozent? Sie haben es noch nicht gesagt, oder ich habe es gerade überhört?

**Herr Dr. Sashegyi (Lilly):** Ich habe die genaue Prozentzahl der über 70-Jährigen in der REVEL-Studie nicht im Sinn.

**Frau Dr. Müller:** Okay, vielleicht können Sie noch einmal gucken und uns das dann sagen, damit wir eine ungefähre Einschätzung haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer hat sie im Sinn.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe sie; entsprechend dem Modul 4A sind 20,2 Prozent im Verumarm und 20,0 im Placeboarm.

**Frau Dr. Müller:** Also statt einem Drittel 20 Prozent, also nicht ganz wenige. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Frau Wieseler dazu, und dann ist Frau Wunderle an der Reihe.

**Frau Dr. Wieseler:** Es ist weniger eine Nachfrage als eine weitere Ergänzung. Sie haben darauf hingewiesen, dass nach der Adjustierung, wenn Sie den Trennwert 65 verwenden und dann mit dem Modell rechnen, bei dem Sie post hoc für eine ganze Reihe von Faktoren adjustieren, der p-Wert für die Interaktion um den Faktor 10 ansteigt. Das ist richtig; aber er ist immer noch bei 0,04. Wir haben also immer noch einen Beleg für eine Interaktion nach Alter; das möchte ich hier noch anmerken.

Der zweite Punkt betrifft Folgendes: Wenn Sie den Trennwert hin zu den älteren Patienten verschieben, wenn Sie eine Interaktion nach Alter haben und die älteren Patienten anders reagieren als die jüngeren Patienten und wenn Sie dann die Altersgrenze nach hinten verschieben, wenn sie also immer mehr der älteren Patienten in die jüngere Subgruppe hineinnehmen, dann ist es natürlich vollkommen klar, dass irgendwann die Interaktion weg ist, einfach weil Sie im Grunde genommen den Trennwert da setzen, wo Sie einen gleichbleibend schlechten Effekt haben. Trotz dieser fehlenden Interaktion sehen wir immer noch, dass auch die Gruppe der Patienten unter 70 Jahren signifikant ist, die der über 70-Jährigen nicht mehr. Von daher glaube ich, dass wir hier einen ganz deutlichen Alterseffekt, den Sie mit all diesen Analysen im Grunde genommen bestätigen, auch mit der Quintilanalyse, die Sie angesprochen haben. Es ist unklar, wo der sinnvolle Trennwert ist; aber ich glaube, wir sehen hier ganz eindeutig Alterseffekte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt Herr Dr. Sashegyi und dann Frau Wunderle.

**Herr Dr. Sashegyi (Lilly):** Ich werde mich ganz kurzfassen. Auch in der Subgruppenanalyse wird 70 adjustiert, es stimmt, da haben wir natürlich mehr von den älteren Patienten in die jüngere Subgruppe hineingepackt. Das Hazard Ratio liegt aber immer noch bei 0,86 in der Gruppe der über 70-Jährigen; das entspricht fast exakt dem Hazard Ratio in der Gesamtpopulation. Die Tatsache, dass die ältere Subgruppe nicht signifikant ist, liegt dann wohl auch an der kleineren Patientenzahl.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wunderle.

**Frau Dr. Wunderle (Lilly):** Vielleicht noch anzumerken ist, dass Herr Sashegyi sich gerade bezüglich des adjustierten Modells geäußert hat.

Zu den Fragen bezüglich der Japan-Studie würde ich gerne, bevor die Experten vielleicht noch antworten wollen, auf einzelne Punkte zur Biologie, Demografie und zum Studiendesign eingehen, weil das auch Teil Ihrer Frage war, wenn ich Sie richtig verstanden habe. Wenn man die Biologie – wir haben versucht, das auch in unserer Stellungnahme mit Litera-

turangaben zu versehen – der japanischen Patienten betrachtet, sieht man schon Unterschiede zu den europäischen Patienten bzw. den Patienten aus dem Rest der Welt. So haben zum Beispiel die japanischen Patienten eine höhere Taxan-Empfindlichkeit, was sich in der REVEL-Studie zeigte, in deren Rahmen wir bei den Patienten, die mit Docetaxel, also in der Kombination von Docetaxel und Ramucirumab, aber auch im Placeboarm mit Placebo plus Docetaxel behandelt wurden, eine Dosisreduktion auf 60 mg durchgeführt haben.

Was haben wir weiterhin von demografischer Seite aus? Man sieht zum Beispiel in der JVCG-Studie, der Japan-Studie, einen viel kleineren Anteil an Patienten mit Plattenepithelkarzinom, der sich im deutschen Versorgungskontext ungefähr bei 25 Prozent, manchmal auch bei 30 Prozent bewegt. Dieser Anteil ist in der JVCG-Studie deutlich niedriger; es gibt also einen viel höheren Anteil an Nicht-Plattenepithelkarzinomen. Was sehen wir noch? Die Patienten haben im Median ein viel längeres Überleben, deutlich über dem, was man für den deutschen Versorgungskontext annehmen könnte. Was ist zum Studiendesign noch zu sagen? Im Studiendesign sind wir zwar – da gebe ich Ihnen recht – relativ konsistent mit der REVEL-Studie; trotzdem sind ganz kleine Unterschiede zum Beispiel bei den Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der vorhergehenden Chemotherapie und dem Abstand zu sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt noch einmal die Kliniker; Frau Dr. Müller hat eben die Frage, ob 65 ein richtiger Parameter ist, auch allgemein gestellt. Wie ordnen Sie das ein? – Herr Wörmann und dann noch einmal Herr Dr. Fetscher.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Erstens frage ich mich die ganze Zeit, warum sich die Firma dagegen wehrt, vom IQWiG upgegradet zu werden. Ich bin ganz beunruhigt, ob ich hier im falschen Film bin. Du hast die japanische Studie so abgelehnt. Bei der japanischen Studie war für uns der kritische Punkt, dass wir die Dosis schon für relevant halten. In der japanischen Studie ist eine niedrigere Dosis gewählt als in der deutschen; es sind immerhin 20 Prozent. Es gibt in Europa eine Studie, die zeigt, dass zwischen 100 und 75 Docetaxel ein Unterschied da ist. Also denken wir, dass es zwischen 60 und 75 auch relevant wäre. Deswegen haben wir gedacht, dass diese japanische Studie schwer einzubeziehen wäre. Wir haben bei anderen ähnlichen Dosisunterschieden von 20 Prozent schon gedacht, dass der Vergleich nicht akzeptabel ist.

Was das Alter angeht, so sagen wir zwar Alter, meinen jedoch Allgemeinzustand und Komorbidität. Damit können wir viel besser umgehen als mit Alter 65. Wir wollen in einer Klinik nie in die Situation kommen, dass wir sagen, der 65-Jährige bekommt das Präparat noch und der knapp über 65-Jährige bekommt es nicht mehr. Deswegen haben wir grundsätzlich Schwierigkeiten mit diesen kontinuierlichen Variablen, die sich auch in den Berechnungen widerspiegeln. Wir empfinden es als schwierig, wenn es nicht prospektiv wirklich als Marker drin war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Herr Dr. Fetscher.

**Herr Dr. Fetscher (AkdÄ):** Wir haben das vorher besprochen, nicht abgesprochen. Es ist natürlich klinisch völlig klar, dass diese Altersgrenzen immer schlecht sind. Es gibt von Gottfried Schettler den Ausspruch aus den 80er-Jahren: „Der Mensch ist so alt wie seine Gefäße“. Das ist ein Alter, das nicht numerisch zu bestimmen ist, sondern anders. Hierzu kann man als Lektüre nur den Artikel von Frau Larkins, FDA, empfehlen, im letzten Dezember oncolines, der das Thema Alter, diese Substanz und diese Studie sehr differenziert diskutiert. Die FDA hat sich darüber ja die Köpfe heiß geredet und kommt zu folgendem Schluss: The

data on VEGF pathway treatment and additions are inconclusive. „The benefit of adding Ramucirumab to Docetaxel in older patients is unclear.“

Das heißt, die Amerikaner stellen ganz klar fest, dass, je älter der Patient ist – sie meinen nicht das biologische Alter, sie nennen hier keine Zahl – diese Frage desto dringender offen untersucht werden muss, als sie nicht beantwortet ist und eher negativ zu beantworten ist. Das heißt, die FDA stellt sich diesem Thema meiner Meinung nach klinisch ganz intelligent auf Basis der Daten. Sie hat sich auch alles, was an Daten zu diesem Thema außerhalb dieser Studie vorliegt, vorgenommen und kommt zu folgendem Ergebnis: Wir wissen es nicht genau, wir nehmen eher an, dass sich der Effekt abschwächt. Meine Annahme wäre gewesen, dass sich mehr Toxizitäten ergeben. Aber es ist ein doppeltes Thema: Toxizität mit Gefäßalter, aber auch Wirkungsabschwächung. Ältere Menschen haben andere Telomere, andere Immunsysteme, eine ganz andere Biologie; das ist völlig klar. Da spielt sich etwas ab, was wir besser verstehen müssen, um zu wissen, wie wir Kliniker Instrumente bekommen, Algorithmen, die uns helfen, zu differenzieren, welche älteren Patienten geeignet sind, diesen ohnehin ja geringen Effekt in Anspruch zu nehmen, und bei welchen wir es lassen müssen. Die Amerikaner haben ganz klar vorgegeben, dass das auch so erforscht werden muss; das ist unsere Aufgabe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Frau Dr. Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielleicht hat sich meine Frage mit Ihrer letzten Anmerkung, Herr Fetscher, auch schon erledigt. Ich kann nachvollziehen, dass diese Alterstrennwerte im Hinblick auf klinische Entscheidungen schwierig sind. Auf der anderen Seite wollen wir natürlich die differenzielle Wirkung für Patienten beschreiben, um eben auch Therapieentscheidungen zu unterstützen. Dann ist die Frage, was wir stattdessen nehmen, wie wir uns dem nähern. Aber da habe ich Sie jetzt so verstanden, dass Sie das auch primär als offene Forschungsfrage sehen.

**Herr Dr. Fetscher (AkdÄ):** Da braucht man einen Score. Das ist die Aufgabe, der sich die Amerikaner selber stellen, weil sie ganz sicher nicht wollen, dass diese Substanz bei 70- oder 75-jährigen Patienten mit all den Risiken, die damit verbunden sind, verwendet wird. Das wird nicht so furchtbar schwer sein, das sind fünf, sechs, sieben Parameter, die man dann mit Punkten bewerten muss, und dann wird man das wissen; das ist meiner Meinung nach eine beantwortbare Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Grell, dann Frau Wunderle.

**Frau Dr. Grell:** Wenn ich mir die Ein- und Ausschlusskriterien angucke und das Alter von Lungenkarzinompatienten in Deutschland dagegen spiegele, wenn da Sämtliches an Antikoagulanzen, Antiplatelet und auch NSAR ausgeschlossen ist, dann frage ich mich, welchen 70-Jährigen es eigentlich noch gibt, den ich in die Studie aufnehmen kann; das müssen ja mit über 70 Jahren gefäßgesunde Menschen sein, sodass ich keine Sekundärprävention zu machen brauche, sie müssen fit wie ein Turnschuh sein, dass sie nie ein NSAR bekommen. Für mich ist das sozusagen auch das Spiegelbild; ich bin ja sonst auch jemand, der mehr auf den ECOG als auf das Alter guckt; aber diese Patienten müssen ja für den deutschen Versorgungskontext außergewöhnlich „fit“ sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Wunderle.

**Frau Dr. Wunderle (Lilly):** Zunächst würde ich gerne ganz kurz zu dem Allgemeinzustand und zu den prognostischen Faktoren etwas sagen, um vielleicht noch etwas anderes mit



hineinzubringen. Von Herrn Wörmann wurden der Allgemeinzustand und die Komorbiditäten genannt. Wir haben zum Beispiel eine Subgruppenuntersuchung mit den Patienten gemacht, die sehr schlechte prognostische Faktoren hatten, weil sie auf die First-Line-Therapie ohne Remission angesprochen haben. Diese haben einen Vorteil, um vielleicht noch einen Grund mehr zu nennen, dass auch Patienten mit einer schlechten Ausgangslage von der Therapie mit Ramucirumab plus Docetaxel profitieren.

Nun zu den Ein- und Ausschlusskriterien und dem Spiegelbild des deutschen Versorgungskontextes: Ich gebe Ihnen recht, Frau Grell, das sind gerade in Bezug auf Blutungen harte Ein- und Ausschlusskriterien gewesen. Hinsichtlich des deutschen Versorgungskontextes und der Patienten, die für die Therapie infrage kommen, haben wir eine ausreichende Literaturanalyse gemacht. Es ist so, dass in den RKI-Daten das Durchschnittsalter für das Lungenkarzinom bei 70 Jahren ist. Wenn man sich aber die Patienten anschaut, die für Ramucirumab plus Docetaxel infrage kommen, dann müssen sie ja eine platinbasierte Vortherapie haben. Das ist die Standardtherapie für das NSCLC in der First Line. Nicht jeder Patient ist fähig, eine platinbasierte Vortherapie zu bekommen, sodass, wenn man das alles mit einrechnet, der Standardpatient doch jünger als 70 Jahre ist.

Zu den Ein- und Ausschlusskriterien ist zusätzlich Folgendes zu sagen: Dass massive Blutungen ausgeschlossen werden, ist allein durch den Wirkmechanismus des Medikaments und auch durch die Historie mit anderen VEGF-Antikörpern bedingt. Man kann in der Studie sagen, dass die Nebenwirkungen, was Blutungen betrifft, akzeptabel waren. In der Studie wurden auch über 70-jährige Patienten eingeschlossen, und die über 65-jährigen machten ungefähr 20 Prozent aus, sodass wir von Lilly doch denken, dass dies den deutschen Versorgungskontext abbildet. Trotzdem muss man sagen, dass auch in der Fachinformation eine Gegenanzeige enthalten ist; das ist extrem wichtig. Patienten mit Tumorkavitation bzw. Blutgefäßinvasionen sollen die Therapie nicht bekommen. Das halten wir aus Sicherheitsgründen von der Firma aus auch für dringend erforderlich. Das heißt nicht, dass es dafür keine Patienten gibt, sondern wir möchten, dass die Patienten sicher behandelt werden und dann auch einen Vorteil von der Therapie haben.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Ich muss auch noch einmal zu dem Thema Blutungen nachhaken, weil das eben auch im EPAR recht prominent diskutiert wird. Deshalb die Frage an die Fachgesellschaften: Ist beim Lungenkarzinom im Vergleich zu anderen Indikationen wie dem Kolorektalkarzinom ein besonderes Risiko für Blutungen gegeben, und wie wird das Risiko für Blutungen in der klinischen Praxis beim Patienten bewertet, wenn die Entscheidung für oder gegen das Medikament erfolgt? Das Risiko für Blutungen sei jetzt einmal abseits von Komedikation betrachtet; ich denke es ist relativ klar, dass es anders zu bewerten ist, wenn ein Patient Blutgerinnungshemmer nimmt.

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

**Herr Prof. Dr. Grohé (DGP):** Es gibt bei den Patienten mit Lungenkarzinom solche, die sowohl Plattenepithel- als auch Adenokarzinomhistologien haben. Es gibt einen substanziellen Anteil von Patienten, die sehr blutungsaffin sind. Das sind diejenigen, die zum Beispiel nicht nur durch nekrotisierende Tumoren auffallen; das ist beim Plattenepithelkarzinom häufig, und es gibt zentrale Adenokarzinompatienten, die per se auch so definiert sind. Das ist ja auch in der Fachinfo so beschrieben, dass sie auch bei Bevacizumab-haltigen Therapien nie in die

Entscheidung gekommen sind; das ist schon unabhängig von irgendwelchen Antikoagulanzen relevant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Ängstlichkeit kommt von der Vorgeschichte, weil in den ersten Bevacizumab-Studien beim Lungenkarzinom diese vermehrte Blutungsneigung aufgetreten war. Das führte dazu, dass man am Anfang die Plattenepithelkarzinome bei Bevacizumab ausgeschlossen hatte. Mit mehr Daten hat sich das dann nicht bestätigt; aber ich glaube, diese Ängstlichkeit hat sich fortgesetzt.

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

**Frau Dr. Wunderle (Lilly):** Wenn ich darf, würde ich noch kurz etwas zu den Blutungen in der Studie sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar, gerne.

**Frau Dr. Wunderle (Lilly):** Wir haben ja eine erhöhte Blutungsrate in der Studie festgestellt, und wir haben uns diese Blutungen noch einmal genauer angeguckt. Dabei haben wir festgestellt, dass die Blutungen im Rahmen der Studie vor allem Nasenbluten waren, und dass es niedriggradige Nasenblutungsereignisse waren, nämlich CTC-Grad 1 oder 2. Die Blutungsraten der Patienten im Rahmen der Studie, die höhergradig waren, haben sich in den beiden Vergleichsarmen nicht unterschieden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann zum Nasenbluten?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Eigentlich nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann zu etwas anderem bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Noch einmal kurz zum Alterseffekt: Wir haben vier randomisierte Studien zu Ramucirumab. In dreien gibt es keinen Alterseffekt, hier gibt es jetzt einen Alterseffekt. Das heißt, da müsste man vermuten, dass die Biologie des Lungenkarzinoms anders angiogenetisch anspricht als die des Mammakarzinoms, des Kolorektal- oder des Magenkarzinoms. Ich muss immer noch vorsichtig sein, ich kämpfe noch mit der Rationale für das Alter.

Das Zweite ist, Frau Grell, ich bin unbedingt auf Ihrer Seite. Wir reden hier über eine Population von Patienten, die nicht die prognostisch günstigen sind, die die Apparition EGFR oder ALK haben, also nicht die Nichtraucherinnen. Wir haben hier die rauchende Population, Patienten, die gefäßkrank sind, was Herr Fetscher eben korrekterweise schon erwähnt hat. Das ist eine Selektion von denen, die überhaupt für Ramucirumab infrage kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wunderle? – Ja, okay. Weitere Fragen? Dann noch einmal Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Noch eine Frage an die Fachgesellschaften zur zweckmäßigen Vergleichstherapie: Wie relevant sind zielgerichtete Therapien, also TKIs nach Platin, in der Situation, in der sich die Studienpopulation hier befindet?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das dürfen wir Ihnen noch nicht sagen, weil Afatinib gerade auf Ihrer Liste steht. Die Konkurrenztherapie ist jetzt ja Afatinib oder Nivolumab. Nivolumab würden wir im Moment sehr hoch ansetzen, weil die Verträglichkeit hoch und die

Wirksamkeit extrem gut zu sein scheint, mit deutlich guten, vielleicht besseren Überlebensdaten. Konkurrenz ist dann Afatinib, was, glaube ich, im August aufgerufen wird, wenn ich die Liste richtig sehe. Das ist ein sehr indirekter Vergleich. Wir hoffen immer noch, dass wir für Afatinib gute Biomarker bekommen, um die Gruppe zu identifizieren. Aber es gibt schon Daten, dass Afatinib besser als Erlotinib zu sein scheint. Deswegen ist ja Afatinib dafür auch zugelassen und bei uns in den Algorithmus hineingekommen. Aber es ist komplett „Indirektologie“, das miteinander zu vergleichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das alles durften Sie uns nicht sagen. Aber wir nehmen es ins Wortprotokoll, Herr Wörmann, und werden es entsprechend auswerten, danke. – Frau Dr. Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Entschuldigung, ich habe da eben geschlafen, Sie hatten die Unterschiede bezüglich der beiden Studien REVEL und JVCG deutlich gemacht. Ich bin noch an einem hängengeblieben: Ist es richtig, dass in der japanischen Studie ein TKI als einzige Therapie erlaubt war, oder nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wunderle.

**Frau Dr. Wunderle (Lilly):** In der JVCG-Studie musste wie in der REVEL-Studie bei allen Patienten eine platinbasierte Vortherapie durchgeführt werden. Es war aber in der JVCG-Studie möglich, dass die Patienten, die zum Beispiel eine EGFR-Mutation hatten, im Vorfeld eine EGFR-Therapie in Verbindung mit der platinbasierten Therapie bekommen durften. Aber eine alleinige TKI-Monotherapie war nicht erlaubt, sondern der Patient musste auf jeden Fall ein Platin bekommen haben.

**Frau Dr. Grell:** Aber das ist ja auch der Unterschied zur REVEL-Studie. Können Sie – das ist jetzt vielleicht überraschend – sagen, wie viele Patienten das betroffen hat? Wenn ich richtig liege, ist die Mutation ja in Japan eher höher als bei uns.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das, Frau Wunderle oder Herr Sashegyi?

**Frau Dr. Wunderle (Lilly):** Ich würde anfangen und dann an Herrn Sashegyi weitergeben.

Zunächst muss ich noch etwas ergänzen: Bei der REVEL-Studie war es zwar auch mandatory, dass die Patienten eine platinbasierte Vortherapie bekommen haben konnten, aber zum Beispiel als Maintenance auch einen EGFR-TKI bekommen haben. Wir haben eine Auswertung gemacht, die aber nur ganz wenige Patienten betraf, die auch in der REVEL-Studie als Vortherapie zum Beispiel zuerst oder nach dem Platin einige TKI bekommen haben. Das waren in der REVEL-Studie insgesamt maximal 24, oder sogar noch weniger, zwölf, zwölf bis 24. Darum sind wir auf diese Patienten gar nicht weiter eingegangen; das war ja auch nicht präspezifiziert.

Zu der Anzahl der Patienten in der Japan-Studie, die EGFR-mutiert waren, würde Herr Sashegyi etwas sagen.

**Herr Dr. Sashegyi (Lilly):** Es waren insgesamt ungefähr 30 Patienten in der JVCG-Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Noch einmal? – Bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Darauf zielte auch meine Frage zur zVT ab: Wie viele Patienten in der Situation, die für Docetaxel/Pemetrexed infrage kommen, haben aktivierende Mutationen und sind noch nicht mit diesen zielgerichteten Medikamenten behandelt worden?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Entschuldigung, dann habe ich das falsch verstanden. Der Punkt war: Afatinib so, wie Sie es hier auch als neue Zulassung aufrufen, ist bei EGFR-nicht mutierten Lungenkarzinom aufgerufen; auf die habe ich mich bezogen. Die EGFR-mutierten würden wir heute hoffentlich ganz am Anfang diagnostizieren. Wir versuchen, es durchzusetzen, dass alle Patienten heute, bevor sie in einer metastasierten Situation sind, die erste Therapie bekommen und eine molekularbiologische Analyse haben. Wir hoffen zunehmend, dass uns niemand mehr durchrutscht und dass wir nicht in der dritten oder vierten Therapie anfangen, die Mutationen zu analysieren. Die Indikationen, die Sie jetzt noch aufrufen, sind einfach bei denen, die nachweislich keine Mutationen haben. Dann wäre von uns aus in dieser Situation potenziell für den Kliniker die Entscheidung, Docetaxel plus Ramucirumab versus Afatinib, aber in dieser Indikation der nicht EGFR-mutierten Lungenkarzinome sind es die Plattenepithelkarzinome. Wenn jetzt noch eine signifikante Gruppe von Patienten herauskommt, die eine hochsensitive EGFR-Mutation haben, dann wären das histologisch typischerweise eben Adenokarzinome bei der Nichtraucherin. Wir hoffen, dass sie heute nicht mehr durch das molekularbiologische Screening durchrutschen.

Die Daten, die wir aus den Registern haben – das kann ich Ihnen in Köln zeigen –, werden zunehmend so gut, dass ich das so behaupten kann.

**Herr Dr. Jantschak:** Danke, das meinte ich. Für ALK gilt dasselbe?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Identisch. Wenn das Muster, das heute drin ist, EGFR-Mutation und nicht mehr nur die ... (akustisch unverständlich), dann ALK und ROS1.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Weitere Bemerkungen? – Sehe ich nicht. – Frau Professor Kretschmer, bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Meine Damen und Herren, das war auch wieder eine spannende Diskussion, eine intensive Diskussion um den Alterseffekt. Wie auch aus der Diskussion hervorgegangen ist, ist dieser präspezifizierte Wert von Zulassungsbehörden angesetzt worden. Wie wir von den klinischen Experten hören, geht es in der Tat mehr darum, in welchem Allgemeinzustand und in welchem Komorbiditätszustand sich der Patient befindet. Natürlich muss der behandelnde Arzt auf Basis dieser Informationen entscheiden, ob Ramucirumab eingesetzt wird oder nicht. Insgesamt ist zu dem Alterseffekt anzumerken, dass weder die FDA noch die EMA auf Basis der zusätzlich vorgelegten Daten zu einer Altersdifferenzierung kommt bzw. einen entsprechenden Hinweis gibt. Aber ich glaube, es ist gute medizinische Praxis, dass man Patienten nach dem Gesundheitsstatus behandelt und nicht nach einem Alters-Cut-off.

Das Zweite, was wir sehr intensiv diskutiert haben, war die Japan-Studie. Ich glaube, da ist hinsichtlich sehr vieler Aspekte auch sehr eindrücklich erläutert worden, dass nicht nur die Patienten in Japan einer unterschiedlichen ethnischen Gruppe zugehörig sind, sondern dass auch viele Behandlungseffekte bei Japanern anders gehandhabt werden als im deutschen Versorgungskontext, womit die JVCG-Studie unseres Erachtens für den deutschen Versorgungskontext nicht als relevant anerkannt werden kann. Dann haben wir noch über die Blutungen gesprochen; auch dazu hat Frau Wunderle sehr eindrücklich berichtet, dass es hauptsächlich um Nasenbluten geht, unangenehm, aber, wie ich denke, behandelbar.

Lassen Sie mich schnell gucken, welche Dinge wir sonst noch hatten: Wir zeigen also insgesamt, dass wir Patienten, die heute noch nicht in einer Therapie mit der Vielzahl von neuen

Therapeutika behandelt werden können, eine Alternative mit einem signifikanten Gesamtüberleben bei vergleichbarer Lebensqualität bieten. Wahrscheinlich wird in Zukunft die Gruppe nicht sehr groß sein, weil die Forschung fortschreitet, aber unter Berücksichtigung der Histologieunabhängigkeit der Zulassung und des unabhängigen Mutationsstatus werden eben sicherlich Patienten profitieren können. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, herzlichen Dank an alle, die an der Anhörung mitgewirkt haben. Wir werden das zu wägen haben, was hier erörtert worden ist. Ich schließe damit diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 15.00 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: **fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom**

Stand: September 2014

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

### Ramucirumab

in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

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

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

*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.*

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

*Nicht angezeigt.*

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

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

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

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand: 26. Juni 2014); Ausgeschlossene Methoden (§ 4):

Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom des UICC Stadiums IV

Protonentherapie bei Hirnmetastasen

Protonentherapie bei Lebermetastasen

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 30. Juli 2014):

Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)

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:	
Ramucirumab	<p><u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u></p> <p>Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, die nach vorausgegangener platinbasierter Chemotherapie eine Krankheitsprogression aufweisen.</p>
<b>Chemotherapien:</b>	
Carboplatin L01XA02 (generisch)	Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)
Cisplatin L01XA01 (generisch)	<p>Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms.</p> <p>(FI Cisplatin-HAEMATO, 06-2012)</p>
Docetaxel L01CD02 (generisch)	<p>Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom:</p> <p>Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt.</p>
Etoposid L01CB01 (generisch)	<p>Kombinationstherapie folgender Malignome:</p> <p>Palliative Therapie des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index &gt;80%).</p> <p>(FI Riboposid<sup>®</sup>, 02-2014)</p>

<p>Ifosfamid L01AA06 (Holoxan<sup>®</sup>)</p>	<p>Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome:  Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.  (FI Holoxan<sup>®</sup>, 11-2008)</p>
<p>Mitomycin L01DC03 (generisch)</p>	<p>Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...].  (FI Mitomycin 2 medac, 03-2014)</p>
<p>Paclitaxel L01CD01 (generisch)</p>	<p>Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC):  Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen. (FI Paclitaxel Hospira, 01-2014)</p>
<p>Pemetrexed L01BA04 (Alimta<sup>®</sup>)</p>	<p>[...]  ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist.  ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. (FI Alimta<sup>®</sup>, 11-2012)</p>
<p>Vindesin L01CA03 (Eldesine<sup>®</sup>)</p>	<p>Kombinationschemotherapie:  Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).  (Lauer Taxe, 02-2014)</p>
<p>Vinorelbin L01CA04 (generisch)</p>	<p>Vinorelbin ist angezeigt zur Behandlung:  des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).  (FI Bendarelbin, 01-2013)</p>

<b>Proteinkinase-Inhibitoren:</b>	
Afatinib L01XE13 (Giotrif <sup>®</sup> )	Giotrif <sup>®</sup> als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.  (FI Giotrif <sup>®</sup> , 09-2013)
Crizotinib L01XE16 (Xalkori <sup>®</sup> )	Xalkori <sup>®</sup> wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).  (FI Xalkori <sup>®</sup> , 05-2014)
Erlotinib L01XE03 (Tarceva <sup>®</sup> )	Tarceva <sup>®</sup> ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. Tarceva <sup>®</sup> ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat.  Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden. (FI Tarceva <sup>®</sup> , 12-2013)
Gefitinib L01XE02 (Iressa <sup>®</sup> )	Iressa <sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK.  (FI Iressa <sup>®</sup> , 04-2014)
<b>Antikörper</b>	
Bevacizumab L01XC07 (Avastin <sup>®</sup> )	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. (FI Avastin <sup>®</sup> , 07-2014)

## Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

<b>Indikation für die Recherche:</b> .....	6
<b>Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</b> .....	6
<b>Systematische Recherche:</b> .....	7
<b>Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:</b> .....	185
<b>Literatur</b> .....	192

### Indikation für die Recherche:

Geplantes Anwendungsgebiet:

In Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, die nach vorausgegangener platinbasierter Chemotherapie eine Krankheitsprogression aufweisen

### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s.: „Übersicht zVT, Tabelle II.  
Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

- Die Systematischen Reviews sind in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.
- Publikationen zur Radiochemotherapie wurden nicht eingeschlossen.
- Variationen in den Therapieregimen (z.B. Therapiedauern und zeitliche Abfolgen, Therapiezyklen, Therapiewechsel und ihre Bedingungen, ...) wurden nicht berücksichtigt.
- Die Protonentherapie ist hier nicht berücksichtigt (vgl. G-BA, 2011: Protonentherapie beim Nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Abschlussbericht. Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung 13. Januar 2011. Protokollnotiz: Beratungen hierzu sollen 2015 wieder aufgenommen werden)

### **Systematische Recherche:**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **23.07.2014** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **618** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **257** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **88** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Abkürzungen

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

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

Pts.	patients
QOL	Quality of life
QoL	Lebensqualität (quality of life)
QUADAS	Quality assessment tool for diagnostic studies
RCT	Randomized controlled trial
Ref.	reference
REM	Random effects model
RET	rearranged during transfection
RR	Risk ratio
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapie
SACT	systemic anticancer therapy
SD	Stable disease; oder: standard deviation
Sel	selumetinib
SR	Systematisches Review
TA	Technology Assessment
TAX	Docetaxel
TC	paclitaxel + carboplatin
TKI	Tyrosinkinasaseinhibitor
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Klassifikationssystem)
TOI	Trial outcome index
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
UFT	Tegafur/Uracil
UICC	Union for International Cancer Control
Van	vandetanib
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor
VNB	Vinorelbin
vs.	versus
w	weeks
WJTOG	Western Japan Thoracic Oncology Group
WHO	World Health Organisation
WT	Wild type



## IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p><b>G-BA, 2014:</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib [23]</p>	<p><b>Beginn des Verfahrens:</b> 15.11.2013</p> <p><b>Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:</b> 17.02.2014</p> <p><b>Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:</b> 10.03.2014</p> <p><b>Beschlussfassung:</b> 08.05.2014</p> <p><b>Verfahrensstatus:</b> Verfahren abgeschlossen</p> <p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet</b> Giotrif® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>1) Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Gefitinib oder Erlotinib</li><li><i>oder</i></li><li>- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes</li></ul> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</li><li>b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</li><li>c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen: Hinweis für einen geringeren Nutzen</li></ul> <p>2) Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Gefitinib oder Erlotinib</li><li><i>oder</i></li><li>- Gemcitabin</li></ul> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>3) Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Gefitinib oder Erlotinib</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
--	---

<p><b>G-BA, 2014</b></p> <p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib [25]</p>	<p><b>Anwendungsgebiet:</b></p> <p>EGFR-TKI-naive erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen</p> <p><u>2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie - Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO:</u></p> <p>zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt symptomorientiert palliativ sowie in Abhängigkeit von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, EGFR-Status und Therapiewunsch des Patienten. Tumore mit aktivierenden Mutationen des EGFR weisen in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie auf und sind in der Regel ALK-negativ. ...</p> <p>Die Nutzenbewertung zu Afatinib beruht auf den vorliegenden Ergebnissen der Studie LUX-Lung 3, die zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen war. Die im Studienprotokoll geplante finale Auswertung des Gesamtüberlebens liegt noch nicht vor. Auch im Hinblick auf die in einer Interimsanalyse beobachteten Unterschiede im Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus bestehen weiterhin Unsicherheiten. Auf Basis der finalen Analyse zum Gesamtüberleben ist eine höhere Aussagesicherheit für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu erwarten. Auch wird erwartet, dass weitere, differenzierte Ergebnisse im Hinblick auf die heterogene Gruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen vorgelegt werden.</p>
<p><b>G-BA, 2013</b></p> <p>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 –</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Beginn des Verfahrens:</b> 15.11.2012</li> <li>• <b>Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:</b> 15.02.2013</li> <li>• <b>Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:</b> 08.03.2013</li> <li>• <b>Beschlussfassung:</b> 02.05.2013</li> <li>• <b>Befristung des Beschlusses:</b> 02.05.2015</li> <li>• <b>Verfahrensstatus:</b> Verfahren abgeschlossen</li> </ul> <p><b>Anwendungsgebiet:</b></p> <p>Zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist:</p>

<p>Crizotinib [26]</p>	<p>Docetaxel oder PEM zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-PS 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder PEM:</u> Anhaltspunkt für einen <i>beträchtlichen</i> Zusatznutzen.</li> </ul> <p>b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist: BSC zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber BSC:</u> Ein Zusatznutzen ist <i>nicht belegt</i>.</li> </ul>
<p><b>G-BA, 2014:</b> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI-Off-Label-Use Teil A Ziffer III. Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie, Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers [24]</p>	<p><b>Eckpunkte der Entscheidung</b> Die Firma Sun Pharmaceuticals Germany GmbH hat nachträglich zur Beschlussfassung des G-BA vom 21. November 2006 über die Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe Off-Label zu „Carboplatin-haltigen Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie“ die Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs nach § 84 AMG ihrer Carboplatin-haltigen Arzneimittel zur Anwendung bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie erklärt. Die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Bezug auf die Wiedergabe der Zustimmungen pharmazeutischer Unternehmer zum Off-Label-Use Carboplatin-haltiger Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie dient daher der Veröffentlichung der zustimmenden Erklärung des betroffenen pharmazeutischen Unternehmers Sun Pharmaceuticals Germany GmbH gemäß § 35c Abs. 1 Satz 7 SGB V.</p>
<p><b>IQWiG, 2013</b> Crizotinib – Nutzenbewertung [33]</p>	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Crizotinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.11.2012 übermittelt.</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib bei Patienten mit vorbehandeltem anaplastische Lymphomkinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC),</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] Performance Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein), im Vergleich zu Chemotherapie (Docetaxel / Pemetrexed) als zweckmäßiger Vergleichstherapie (Chemotherapie-Population).</li> <li>• bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein), im Vergleich zu best supportive care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie (BSC-Population).</li> </ul> <p>Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC nicht belegt. Die Gesamtaussage des Zusatznutzens basiert auf der Aggregation des auf Endpunktebene abgeleiteten Ausmaßes des Zusatznutzens in den Teilpopulationen, die sich aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergaben.</p> <p>Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.</p> <p><i>Vgl. nachfolgend: Addendum</i></p>
<p><b>IQWiG 2013</b></p> <p>Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib) [32]</p>	<p>Wie bereits in der Dossierbewertung beschrieben, eignet sich die Studie PROFILE 1007 zur Untersuchung des Zusatznutzens von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie (Docetaxel / PEM) in der Chemotherapie-Population. Das ist eine Population von Patienten mit vorbehandeltem anaplastische Lymphomkinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC), bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] PS 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein). Die Studie kann keine Aussage machen zum Vergleich von Crizotinib und BSC für Patienten in der BSC–Population, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG PS 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Population hat der pU mit der Stellungnahme keine neuen Daten vorgelegt. Das vorliegende Addendum kann deshalb ausschließlich Aussagen zur Chemotherapie-Population machen.</p>
<p><b>IQWiG, 2014:</b></p> <p>Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [34]</p>	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Afatinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.11.2013 übermittelt.</p> <p>Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bewertung des</p>

Zusatznutzens von Afatinib bei Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosinkinase-Inhibitor (EGFR-TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

#### **Mortalität**

Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation der Patienten, sodass Aussagen nur auf Basis der entsprechenden Subgruppen-ergebnisse sinnvoll sind. Für Patienten mit einer Del19-Mutation ergab sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed. Für Patienten mit einer L858R-Mutation ergab die Behandlung mit Afatinib keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten mit anderen Mutationen (nicht-Del19 und nicht-L858R) zeigte sich für das Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Afatinib.

#### **Morbidität**

Die Morbidität der Patienten wurde mit den Symptomskalen der krankheitsspezifischen Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhoben. Ausgewertet wurden die Rate der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung und die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Afatinib zeigten sich für die Symptome Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Husten (beide Auswertungen), Fatigue und Haarausfall. Für Schmerzen in der Brust (Zeit bis zur Verschlechterung) und Schmerzen in Arm oder Schulter (Verbesserung) wurden zwar Effekte beobachtet, diese waren jedoch nicht mehr als geringfügig, sodass sich daraus kein Zusatznutzen für Afatinib ableiten ließ. Für die Symptome Diarrhö (beide Auswertungen), Mundschmerzen und Schluckbeschwerden (Zeit bis zur Verschlechterung) zeigte sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen. Bei den Symptomskalen Schmerzen, Schmerzen (andere als Brust oder Arm / Schulter) Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Bluthusten, sowie periphere Neuropathie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die beschriebenen Effekte zeigten sich aufgrund von Effektmodifikationen zum Teil nur in einzelnen Subgruppen. Dies wurde bei der abschließenden Aussage zum Zusatznutzen entsprechend berücksichtigt.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Ausgewertet wurden die Rate der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung und die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome.

Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion und globaler Gesundheitsstatus lagen Hinweise auf Effektmodifikationen durch den Faktor Alter, im Falle der körperlichen Funktion außerdem durch den EGFR-Mutationsstatus vor. Bezüglich der körperlichen Funktion und der Rollenfunktion ergab sich bei Patienten < 65 Jahren für beide Auswertungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib. In der Rollenfunktion zeigte sich bei Patienten ≥ 65 Jahren für die Verbesserung der Funktion hingegen ein Anhaltspunkt für einen

geringeren Nutzen von Afatinib. Für Patienten mit Del19-Mutation ergab sich hinsichtlich der körperlichen Funktion für beide Auswertungen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib; für L858R und andere Mutationen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Endpunkten emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D lagen keine Ergebnisse für die einzelnen Skalen des Fragebogens vor. Die VAS-Daten wurden nicht herangezogen, da zu diesen vom pU keine Subgruppenergebnisse vorgelegt wurden, obwohl sich bei der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 relevante Effektmodifikationen zeigten.

### **Nebenwirkungen**

Die zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauer ermöglicht auf Grundlage der vorliegenden Daten keine quantitative Bewertung eines möglichen Schadens von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es waren ausschließlich qualitative Aussagen auf Basis der naiven Proportionen möglich. Auf dieser Grundlage ergab sich in der Gesamtschau der Nebenwirkungen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein größerer oder geringerer Schaden von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed ist damit insgesamt nicht belegt.

### ***Fragestellung 1b: nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG PS 2***

Für die Fragestellung Afatinib versus Gemcitabin bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem ECOG-PS von 2 lagen keine relevanten Daten vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

### ***Fragestellung 2: mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten***

Für die Fragestellung Afatinib versus Erlotinib oder Gefitinib bei mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelten Patienten lagen keine relevanten Daten vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet wie in Tabelle 3 dargestellt:

Tabelle 3: Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapien und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Afatinib für TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Therapielinie	Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte Patienten	ECOG-PS 0-1	Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u> <b>Cisplatin +</b> (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder <b>Pemetrexed</b> )	EGFR-Mutation Del19	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
			EGFR-Mutation L858R, Alter < 65	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
			Alter ≥ 65	Zusatznutzen nicht belegt
	ECOG-PS 2	Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u> <b>Gemcitabin</b>	Zusatznutzen nicht belegt	
mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten		Erlotinib oder Gefitinib	Zusatznutzen nicht belegt	
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: nicht L858R, nicht Del19-Mutation</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</p>				

Für Patienten mit Del19-Mutation gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben; eine Altersabhängigkeit wurde nicht gezeigt. Hinsichtlich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich für diese Subgruppe mehrheitlich Anhaltspunkte für positive Effekte von Afatinib. Diese sind teilweise altersabhängig. Negative Effekte von Afatinib treten nur vereinzelt auf. In der Zusammenschau der Effekte ergibt sich für die Subgruppe der Patienten mit einer Del19-Mutation ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed.

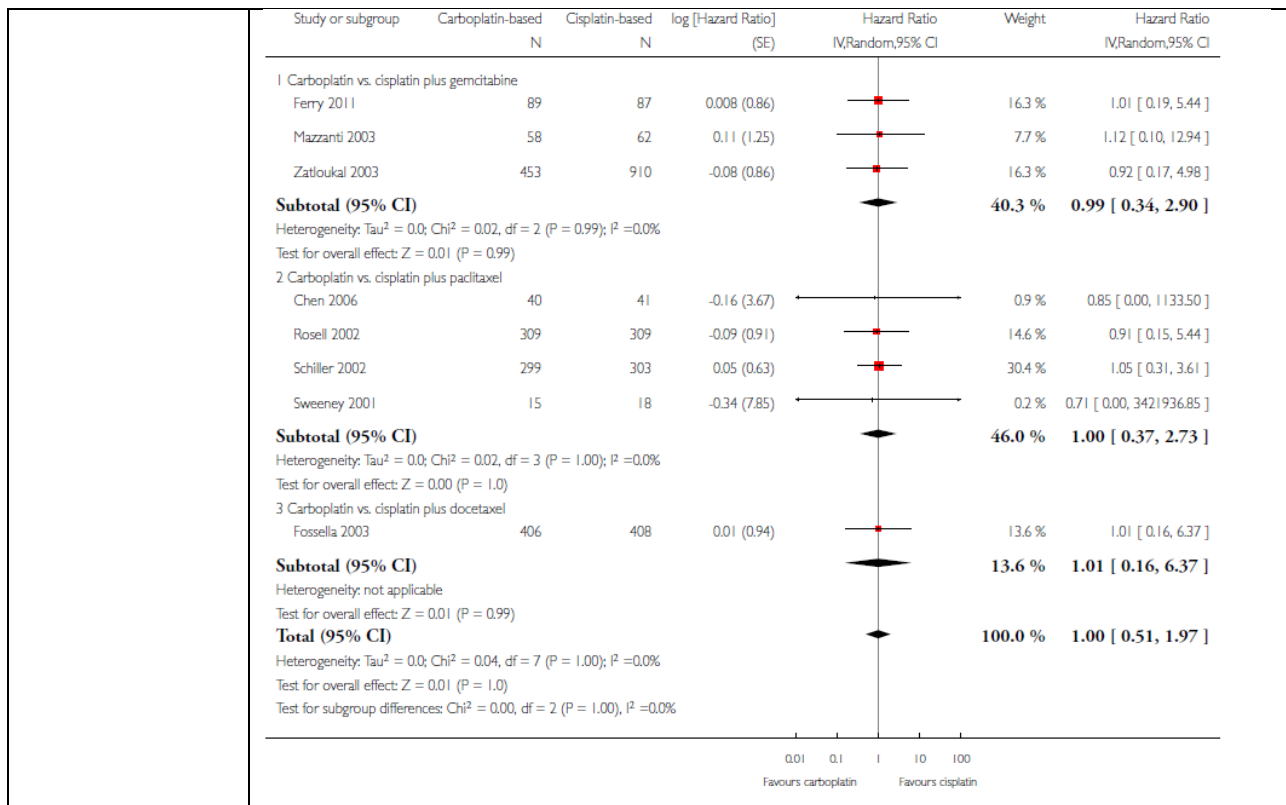
In der Subgruppe der Patienten mit L858R-Mutation finden sich hinsichtlich der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität Anhaltspunkte für positive und negative Effekte von Afatinib, wobei positive Effekte überwiegen. Diese Effekte sind teilweise altersabhängig. In der Gesamtschau ergibt sich für Patienten < 65 Jahren ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Afatinib. Für Patienten ≥ 65 Jahren gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen. Für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen als Del19 oder L858R gibt es einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Afatinib für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser Effekt ist nicht altersabhängig. Hinsichtlich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich Anhaltspunkte für positive und negative Effekte von Afatinib. Diese sind teilweise altersabhängig, ohne eindeutige Vorteile von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu zeigen. Die altersabhängigen Effekte beeinflussen in diesem Fall die Gesamtaussage nicht wesentlich, und führen somit nicht zu einer unterschiedlichen Einschätzung des Zusatznutzens für die betrachteten Altersgruppen. Insgesamt ergibt sich für die Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen als Del19 oder L828R ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed.

## Cochrane Reviews

<p><b>de Castria TB, 2013:</b></p> <p>Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer [15]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To assess the efficacy and safety of carboplatin-based chemotherapy when compared with cisplatin-based chemotherapy, both in combination with a third-generation drug, in people with advanced NSCLC. To compare quality of life in people with advanced NSCLC receiving chemotherapy with cisplatin and carboplatin combined with a third-generation drug.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b></p> <p>people with advanced NSCLC</p> <p><b>Interventionen und Komparatoren:</b></p> <p>regimens with cisplatin or carboplatin in combination with a third-generation drug (i.e. docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine or irinotecan)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Cisplatin plus gemcitabine versus carboplatin plus gemcitabine.</li><li>• Cisplatin plus docetaxel versus carboplatin plus docetaxel.</li><li>• Cisplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus paclitaxel.</li><li>• Cisplatin plus vinorelbine versus carboplatin plus vinorelbine.</li><li>• Cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus irinotecan.</li></ul> <p>We included trials comparing these compounds for any number of cycles or treatment schedules.</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <p><u>Primär:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Overall survival.</li><li>• One-year survival rate.</li><li>• QoL.</li><li>• Drug toxicities (according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria v2.0)</li></ul> <p><u>Sekundär:</u></p> <p>Objective response rate, classified according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (Eisenhauer 2009).</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>1966 bis 03/2013</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b></p>
--	---



	<p>10 (5017), nur RCTs</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b></p> <p>Risk of bias' tool created by The Cochrane Collaboration: mittlere bis gute Qualität</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b></p> <p>durchgeführt (siehe Punkt 3.): geringe Heterogenitäten</p>
	<p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>OS</b></p> <p>There was no difference between carboplatin based and cisplatin-based chemotherapy in overall survival (hazard ratio (HR) 1.00; 95% confidence interval (CI) 0.51 to 1.97, <math>I^2 = 0\%</math>) and one-year survival rate (risk ratio (RR) 0.98; 95% CI 0.88 to 1.09, <math>I^2 = 24\%</math>).</p> <p><b>ORR</b></p> <p>Cisplatin had higher response rates when we performed an overall analysis (RR 0.88; 95% CI 0.79 to 0.99, <math>I^2 = 3\%</math>), but trials using paclitaxel or gemcitabine plus a platin in both arms had equivalent response rates (paclitaxel: RR 0.89; 95% CI 0.74 to 1.07, <math>I^2 = 0\%</math>; gemcitabine: RR 0.92; 95% CI 0.73 to 1.16, <math>I^2 = 34\%</math>).</p> <p><b>Adverse events</b></p> <p>Cisplatin caused more nausea or vomiting, or both (RR 0.46; 95% CI 0.32 to 0.67, <math>I^2 = 53\%</math>) and carboplatin caused more thrombocytopenia (RR 2.00; 95% CI 1.37 to 2.91, <math>I^2 = 21\%</math>) and neurotoxicity (RR 1.55; 95% CI 1.06 to 2.27, <math>I^2 = 0\%</math>). There was no difference in the incidence of grade III/IV anaemia (RR 1.06; 95% CI 0.79 to 1.43, <math>I^2 = 20\%</math>), neutropenia (RR 0.96; 95% CI 0.85 to 1.08, <math>I^2 = 49\%</math>), alopecia (RR 1.11; 95% CI 0.73 to 1.68, <math>I^2 = 0\%</math>) or renal toxicity (RR 0.52; 95% CI 0.19 to 1.45, <math>I^2 = 3\%</math>).</p> <p><b>QoL</b></p> <p>Two trials performed a quality of life analysis; however, they used different methods of measurement so we could not perform a meta-analysis.</p>



#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The initial treatment of people with advanced NSCLC is palliative, and carboplatin can be a treatment option. It has a similar effect on survival but a different toxicity profile when compared with cisplatin. Therefore, the choice of the platin compound should take into account the expected toxicity profile and the person's comorbidities. In addition, when used with either paclitaxel or gemcitabine, the drugs had an equivalent response rate.

In Planung/ Durchführung:

- First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer (Protocol 2013)
- Chemotherapy for non-small cell lung cancer in the elderly population (Protocol 2013)
- Chemotherapy with cetuximab versus chemotherapy alone for chemotherapy-naive advanced non-small cell lung cancer (Protocol 2012)

## Systematische Reviews

<p><b>Al-Saleh K et al., 2012:</b></p> <p>Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis [1]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To compare the efficacy of pemetrexed with that of other treatments in advanced NSCLC</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b><i>Population:</i></b> advanced NSCLC</p> <p><b><i>Intervention:</i></b> pemetrexed</p> <p><b><i>Komparator:</i></b> other treatments or placebo</p> <p><b><i>Endpunkte:</i></b> Primär: OS (survival outcome with a minimum follow up of 12 months)</p> <p><b><i>Suchzeitraum:</i></b></p> <p><b><i>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</i></b> 5 (Gesamtzahl nicht angegeben; Range 146 – 1725) Nur RCT</p> <p><b><i>Qualitätsbewertung der Studien:</i></b> accordance with the Cochrane handbook guidelines and GRADE</p> <p><b><i>Heterogenitätsuntersuchungen:</i></b> Cochran Q and the I<sup>2</sup></p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p>
--	--

TABLE I Studies included in the meta-analysis

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

ps = Performance status.

**OS:**

pemetrexed was superior to that with other treatments: HR: 0.89; 95% CI: 0.80 to 0.99

non-squamous histology: HR: 0.82; 95% ci: 0.73 to 0.91.

Pemetrexed was inferior to other chemotherapy options in patients with squamous histology: HR: 1.19; 95% ci: 0.99 to 1.43

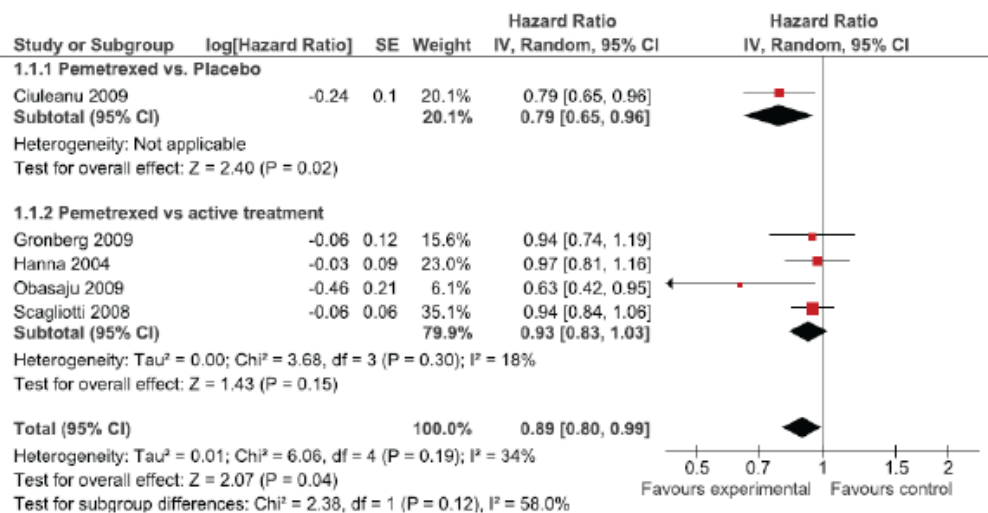


FIGURE 1 Overall effect of pemetrexed treatment.

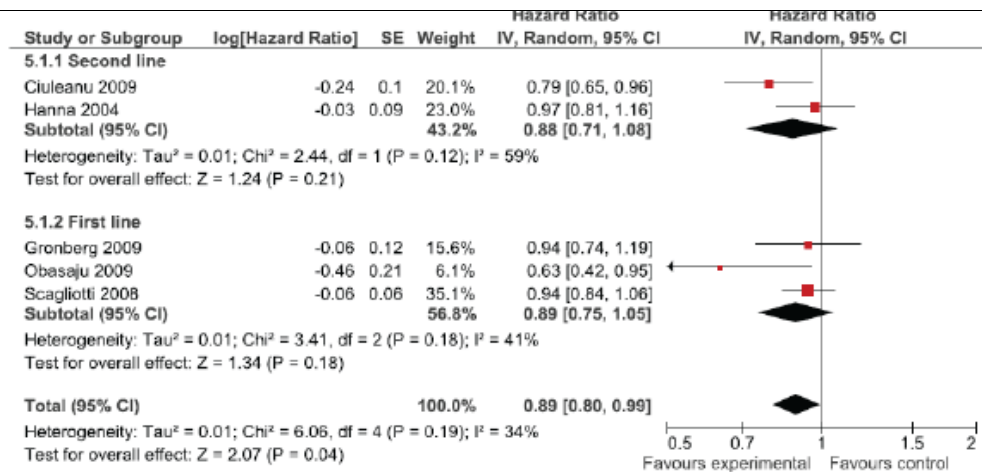


FIGURE 2 First-line compared with second-line pemetrexed.

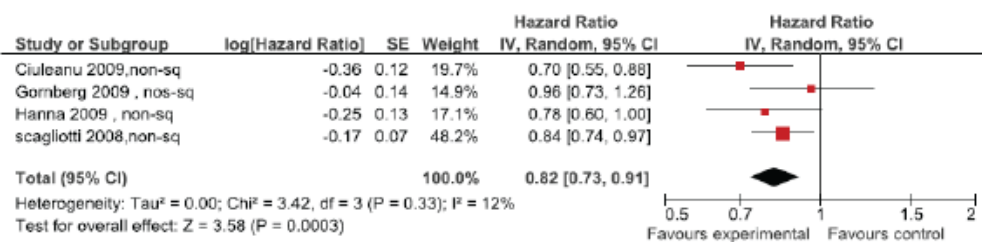


FIGURE 3 Pemetrexed in non-squamous histology.

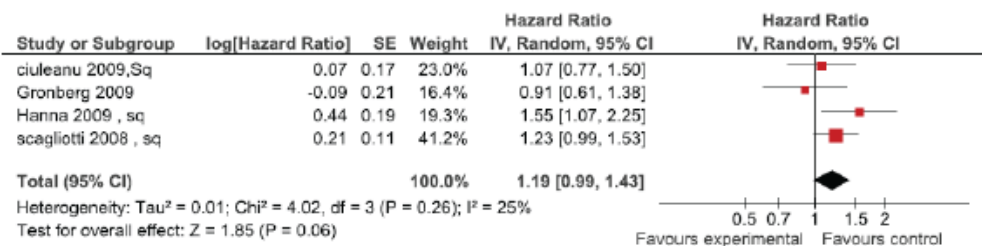


FIGURE 4 Pemetrexed in squamous histology.

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

**Azim HA et al., 2009:**

Third generation triplet cytotoxic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic overview [4]

#### 1. Fragestellung

to compare the relative efficacy of third generation **triplet therapy** with that of standard **double therapy** in the treatment of advanced NSCLC.

#### 2. Methodik

##### Population:

treatment-naïve patients with pathologically proven advanced NSCLC

##### Intervention:

third generation triplet therapy (vinorelbine, paclitaxel, gemcitabine and docetaxel)

##### Komparator:

double therapy (platinum and/or third generation cytotoxic drugs)

**Endpunkte:**

Response, OS, toxicity

**Methode:**

systematic review and meta-analysis of RCTs

**Suchzeitraum:**

k.A.

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten**

(Gesamt): 6 (n=2.117)

**Qualitätserwertung der eingeschlossenen Primärstudien:**

k.A.

**3. Ergebnisdarstellung**

**Table 1**  
Trials comparing doublet to triplet therapy in patients with advanced NSCLC

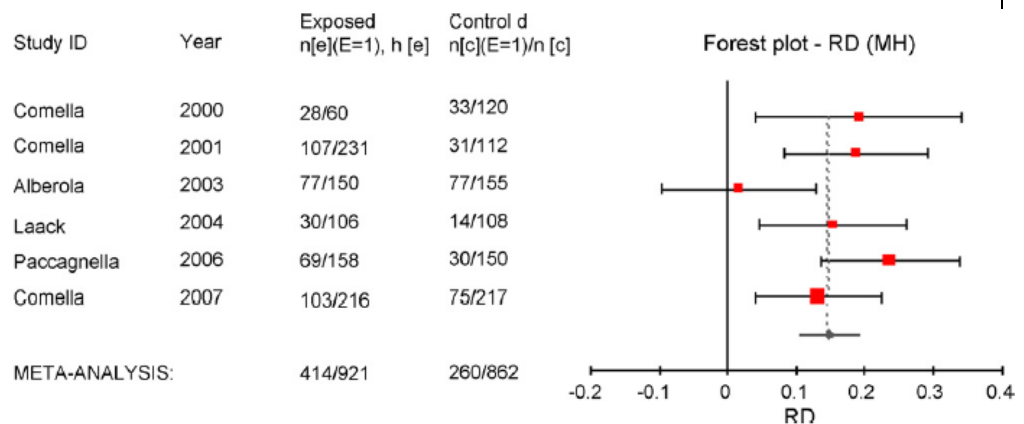
Author	Therapy	n
Comella et al. [17]	Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> + gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> + vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> on days 1, 8 repeated every 3 weeks	60
	Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> on day 1 + gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> on days 1, 8, 15 repeated every 4 weeks	60
	Cisplatin 120 mg/m <sup>2</sup> on day 1, 29 and then every 6 weeks + vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> weekly for 10 weeks	60
Comella et al. [18]	Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> + gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> + paclitaxel 125 mg/m <sup>2</sup> on days 1, 8 repeated every 3 weeks for 5 cycles	114
	Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> + gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> + vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> on days 1, 8 repeated every 3 weeks for 5 cycles	117
	Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> on day 1 + gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> on days 1, 8, 15 repeated every 4 weeks for 5 cycles	112
Alberola et al. [19]	Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> on day 1 + gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> on day 1, 8 + vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> on day 1, 8 every 21 days	188
	Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> on day 1 + gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> on day 1, 8 repeated every 21 days	182
	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> on day 1, 8 + vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> on day 1, 8 for three cycles followed by vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> on day 1, 8 + ifosfamide 3000 mg/m <sup>2</sup> on day 1	187
Laack et al. [20]	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> + vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> on days 1, 8 + cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> on day 2 repeated every 3 weeks	144
	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> + vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> on days 1, 8 repeated every 3 weeks	143
Paccagnella et al. [21]	Carboplatin AUC 6 + paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> on day 1 + gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> on days 1 and 8 repeated every 3 weeks for at least 6 cycles	163
	Carboplatin AUC 6 + paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> on day 1 repeated every 3 weeks for at least 6 cycles	156
Comella et al. [22]	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> + vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> on days 1, 8 repeated every 3 weeks	110
	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> + paclitaxel 125 mg/m <sup>2</sup> on days 1, 8 repeated every 3 weeks	107
	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> + vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> + cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> on days 1, 8 repeated every 3 weeks	109
	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> + paclitaxel 125 mg/m <sup>2</sup> + cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> on days 1, 8 repeated every 3 weeks	107

**Survival (6 trials, 1.921 patients):**

no statistically significant difference

**Response (6 trials):**

statistically significant difference in favor of triplet therapy (OR: 1.33; 95% CI, 1.50–2.23; p < 0.001, no significant heterogeneity)



**Fig. 2. Response rates.**

	<p><b>Toxicity:</b></p> <p>Patients who were randomized to receive triplet chemotherapy had significantly more grade III/IV toxicity in terms of myelosuppression, neurological toxicity and diarrhea. However the incidence of oral mucositis, renal dysfunction, nausea and vomiting were not significantly different between the two groups.</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>None of trials were double-blinded. Triplet therapy with third generation cytotoxic drugs is associated with higher tumor response rate at the expense of increased toxicity. Although triplet therapy had a better overall survival compared to doublet therapy, this did not reach statistical significance.</p>
<p><b>Botrel TEA et al., 2011:</b></p> <p>Efficacy of bevacizumab (Bev) plus chemotherapy (CT) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and meta-analysis [7]</p> <p>Siehe auch Lima et al. (2011). Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [46]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To perform a systematic review and meta-analysis of all randomized controlled trials comparing the efficacy of <b>chemotherapy (CT) plus Bevacizumab (Bev) versus CT</b> alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) previously untreated locally advanced or metastatic (IIIB, with supraclavicular lymph node metastasis or malignant pleural or pericardial effusion or IV).</p> <p><b>Intervention:</b> chemotherapy (CT) plus Bevacizumab (Bev)</p> <p><b>Komparator:</b> chemotherapy alone</p> <p><b>Endpunkt:</b> OS, PFS, ORR, toxicity</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> k.A.</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 4 (n=2 200), nur RCTs</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p>

**Table 1**  
Characteristics of included studies.

Study	Design	N	Patients	Histology	Interventions	Primary endpoint
Johnson et al. [11]	Randomized, double-blind active-controlled, parallel arm	99	Recurrent or advanced non-small-cell lung cancer (stage IIIB or IV)	Adenocarcinoma Large-cell anaplastic Squamous cell Other	CT <sup>a</sup> alone or, CT <sup>a</sup> plus Bev 7.5 mg/kg or, CT <sup>a</sup> plus Bev 15 mg/kg	Time to progression and tumor response rate
Sandler et al. [10]	Randomized, double-blind, active-controlled, parallel arm	878	Recurrent or advanced non-small-cell lung cancer (stage IIIB or IV)	Adenocarcinoma or not other-wise specified Large-cell Bronchioloalveolar Other	CT <sup>a</sup> alone or, CT <sup>a</sup> plus Bev 15 mg/kg	Overall survival
Reck et al. [13,29]	Randomized, double-blind, active-controlled, parallel arm	1043	Recurrent or advanced non-small-cell lung cancer (stage IIIB or IV)	Adenocarcinoma Large-cell Mixed (with predominantly adenocarcinoma component) Other	CT <sup>b</sup> alone or, CT <sup>b</sup> plus Bev 7.5 mg/kg or, CT <sup>b</sup> plus Bev 15 mg/kg	Progression-free survival
Nishio et al. [30,31]	Randomized, open label, multicenter	180	Advanced or recurrent non-squamous	Uninformed	CT <sup>a</sup> alone or, CT <sup>a</sup> plus Bev 15 mg/kg	Progression-free survival

Abbreviations: CT – chemotherapy; Bev – bevacizumab.

<sup>a</sup> Carboplatin and paclitaxel.

<sup>b</sup> Gemcitabine and cisplatin.

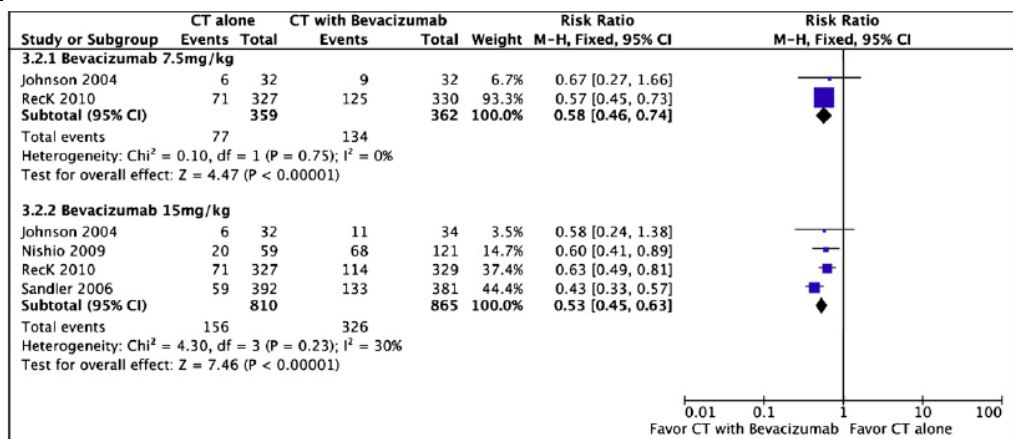
### **Overall survival:**

- No statistically significant difference for CT plus Bev at 7.5 mg/kg (2 trials, 721 patients) (fixed effect: HR = 0.92, CI95% = 0.77–1.09; p = 0.33)
- statistically significant difference in favor of CT plus Bev at 15 mg/kg (4 trials, 1.747 patients) (fixed effect: HR = 0.89, CI95% = 0.80–1.00; p = 0.04, I<sup>2</sup>=41%; NNT = 9)
- no statistically significant difference for CT plus Bev at 15 mg/kg (4 trials, 1.747 patients) with random effects model (HR = 0.90, CI95% = 0.76–1.07; p = 0.23)

**PFS:** statistically significant difference in favor of CT plus Bev at 7.5 mg/kg (2 trials, 721 patients) (fixed effect: HR = 0.78, CI95% = 0.68–0.90; p = 0.0005, I<sup>2</sup> = 30%; NNT = 4) and Bev at 15 mg/kg (1.747 patients) (fixed effect: HR = 0.72, CI95% = 0.65–0.80; p < 0.00001, I<sup>2</sup> = 60%; NNT = 3)

**Overall response rate:** statistically significant difference in favor of combination of CT plus Bev at 7.5 mg/kg doses (2 trials, 721 patients) (fixed effect: RR = 0.58; CI95% = 0.46–0.74; p < 0.00001, I<sup>2</sup>=0; NNT = 7) as well as at Bev at 15 mg/kg (4 trials, 1.675 patients) (RR = 0.53; CI95% = 0.45–0.63; p < 0.00001, I<sup>2</sup>=30%; NNT = 6)





**Fig. 2.** comparative effect in objective response rates of CT with Bev versus CT alone.  
Abbreviations: CT – chemotherapy. Observation: Sandler et al.: only patients with a measurable lesion are assessed

**Toxicity:**

- the group receiving CT plus Bev in the dose of 7.5 mg/kg had more patients with neutropenia (fixed effect: RR = 0.79; CI95% = 0.65–0.96; p = 0.02). No differences were seen in the rates of patients with thrombocytopenia (fixed effect: RR = 0.86; CI95% = 0.66–1.12; p = 0.27).
- the group receiving CT plus Bev in the dose of 7.5 mg/kg had more patients with hypertension (fixed effect: RR = 0.30; CI95% = 0.13–0.73; p = 0.007) and bleeding events (fixed effect: RR = 0.40; CI95% = 0.16–0.97; p = 0.04).
- The group that received CT plus Bev at 15 mg/kg had more neutropenia (fixed effect: RR = 0.77; CI95% = 0.65–0.91; p = 0.002) and febrile neutropenia (fixed effect: RR = 0.44; CI95% = 0.23–0.84; p = 0.01).
- the group of patients that receiving CT plus Bev at 15 mg/kg had more patients with: haemoptysis (fixed effect: RR = 0.31; CI95% = 0.10–0.92; p = 0.03), hypertension (fixed effect: RR = 0.14; CI95% = 0.07–0.28; p < 0.00001), proteinuria (fixed effect: RR = 0.05; CI95% = 0.01–0.41; p = 0.005), vomiting (fixed effect: RR = 0.41; CI95% = 0.22–0.77; p = 0.005), rash or desquamation (fixed effect: RR = 0.19; CI95% = 0.04–0.88; p = 0.03), and bleeding events (fixed effect: RR = 0.27; CI95% = 0.13–0.56; p = 0.0004).

**4. Anmerkungen/Fazit der Autoren**

The combination of CT plus Bev increased the response rate and progression-free survival of patients with NSCLC. With respect to overall survival its benefit remains uncertain.

**Bria E et al., 2011:**  
Outcome of

**1. Fragestellung**

to quantify the magnitude of benefit with upfront **EGFR TKI** in EGFR-M+ patients

<p>advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis [9]</p>	<p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> previously untreated patients with advanced/metastatic NSCLC</p> <p><b>Interventionen:</b> Gefitinib, erlotinib</p> <p><b>Komparator:</b> chemotherapy</p> <p><b>Endpunkt:</b> PFS, OS, ORR, toxicity</p> <p><b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> bis 2010</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 5 (n=2 035). 4 trials gefitinib, 3 trials erlotinib</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>Overall survival:</b> no statistically significant difference</p> <p><b>PFS:</b> statistically significant difference in favor of EGFR TKI (HR 0.45, 95% CI 0.36–0.58, P &lt; 0.0001, significant heterogeneity)</p> <p><b>ORR:</b> statistically significant difference in favor of EGFR TKI (HR 2.08, 95% CI 1.75–2.46, P &lt; 0.0001)</p> <p><b>Toxicity:</b> Only two of the prospective RCTs reported toxicity data for the EGFR-M+ population: grades 3–4 neutropenia was significantly lower in patients receiving EGFR TKI (RR 0.012, 95% CI 0.002–0.059, P &lt; 0.0001), without significant heterogeneity.</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p><b>Bria et al. (2011):</b> This meta-analysis provides a cumulative estimate of the magnitude of benefit obtained with EGFR TKI (gefitinib and erlotinib) when used as front-line treatment in advanced, EGFR-M+, NSCLC patients. In this setting, EGFR TKI provide an unusually large PFS benefit when compared with cytotoxic chemotherapy, with an absolute reduction in the risk of progression of 22%–30%. Similarly an advantage is achieved in terms of ORR, taking into consideration that patients often derive a clinically significant symptomatic benefit from tumor shrinkage.</p> <p><b>Gao et al. (2011):</b> The EGFR-TKI regimen significantly prolonged PFS and increased ORR when compared with platinum-based doublet chemotherapy in the previously untreated advanced NSCLC patients with EGFR mutation. As EGFR mutations are predictor of benefit from TKIs, prospective EGFR mutation should be routinely tested before the initiation of treatment in advanced NSCLC patients. Subgroup analysis revealed statistically significant and robust data for prolonging PFS and improving ORR in patients treated with either gefitinib or erlotinib versus</p>
--	---

chemotherapy.

**5. Hinweise der FBMed**

Dem Review von **Gao et al.** liegen bis auf 1 RCT die gleichen Studien zu Grunde wie bei Petrelli et al. (2012) und Bria et al. (2011). Die Ergebnisse fallen vergleichbar bei den drei Reviews aus.

**Chen P et al., 2011:**  
EGFR-targeted therapies combined with chemotherapy for treating advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis [13]

**1. Fragestellung**  
to systematically evaluate **EGFR targeted therapies** plus chemotherapy for advanced NSCLC

**2. Methodik**

**Population:**  
adults (aged 18 or older) with advanced NSCLC. Patients previously exposed to EGFR-directed agents or radiotherapy were excluded

**Intervention:**  
EGFR targeted therapies plus platinum-based doublet chemotherapy

**Komparator:**  
platinum-based doublet chemotherapy

**Endpunkt:**  
OS, PFS, ORR

**Methode:**  
systematic review and meta-analysis of RCTs

**Suchzeitraum:**  
up to 2010

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):**  
10 (n= 5936)

**3. Ergebnisdarstellung**

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

Study	Number of patients	Mean age (years)	Year of study	Center	Median OS (month)	First-line treatment	EGFR-targeted therapies used	Chemotherapy used	Jadad score
Gatzemeier [12]	1,159	60/59.1	2007	multicenter	9.9/10.2	Yes	Erlotinib	Gemcitabine, Cisplatin	5
Herbst [9]	1,079	62.7/62.6	2005	multicenter	10.6/10.5	Yes	Erlotinib	Paclitaxel, Carboplatin	3
Mok [20]	154	57.5/57	2009	multicenter	6.8/5.1	Yes	Erlotinib	Gemcitabine, Cisplatin or Carboplatin	3
Roy S. Herbst [14]	690	61/63	2004	multicenter	9.8/9.9	Yes	Gefitinib	Paclitaxel, Carboplatin	5
Giaccone [13]	728	59/61	2004	multicenter	9.9/10.9	Yes	Gefitinib	Gemcitabine, Cisplatin	5
Heymach [15]	108	60/59	2008	unclear	10.2/12.6	Yes	vandetanib	Paclitaxel, Carboplatin	4
Pirker [17]	1,125	59/60	2009	multicenter	11.3/10.1	Yes	Cetuximab	Cisplatin, Vinorelbine	3
Butts [19]	131	66/64	2007	multicenter	11.9/9.26	Yes	Cetuximab	Gemcitabine, Cisplatin or Carboplatin	2
Rosell [18]	86	58/57	2008	multicenter	8.3/7.3	Yes	Cetuximab	Vinorelbine, Cisplatin	3
Lynch [16]	676	64/65	2010	multicenter	9.69/8.38	Yes	Cetuximab	Paclitaxel or Docetaxel, Carboplatin	4

Niedermolekulare TKIs+Chemotherapie vs. Chemotherapie (basierend auf 6 Studien mit 3918 Patienten, 3 trials mit Erlotinib, 2, trials mit Gefitinib, 1 trial mit Vandetanib):

**Overall survival:** Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

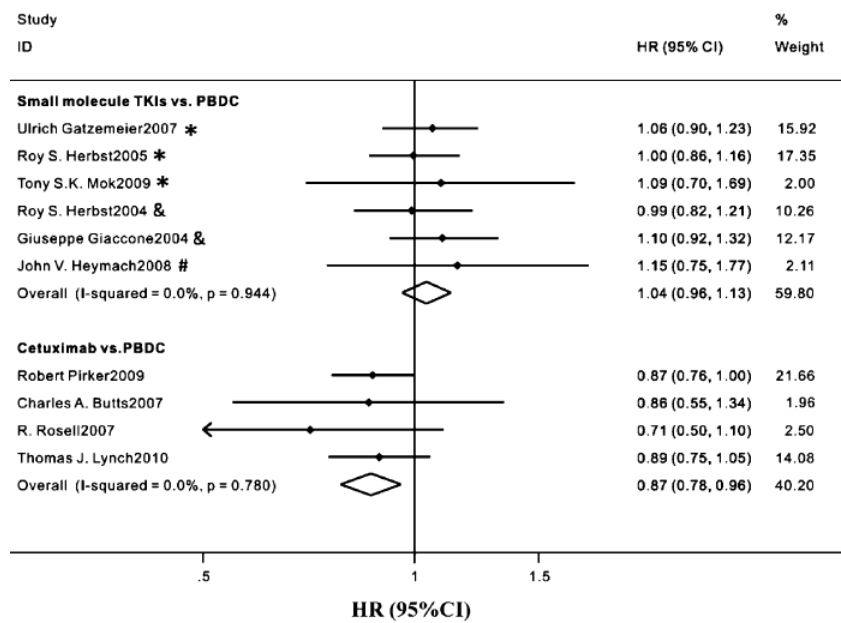


Fig. 2 Overall survival of epidermal growth factor receptor (EGFR)-targeted combination therapies vs. platinum-based doublet chemotherapy (PBDC). \*Erlotinib administered, & gefitinib administered, # vandetanib administered, HR hazard ratio, 95% CI 95% confidence interval, HR<1 numerically longer survival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

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

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

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

**Chen X et al., 2013:**

Gefitinib or erlotinib as maintenance therapy in patients with advanced stage non-small cell lung cancer: a systematic

#### 1. Fragestellung

Our aim was to determine the role of maintenance EGFR TKIs in patients with advanced NSCLC and to explore which subgroups of patients who will benefit from EGFR TKIs maintenance.

#### 2. Methodik

##### **Population:**

advanced NSCLC

##### **Intervention:**

EGFR TKIs

##### **Komparator:**

review [14]

*Placebo or Observation*

**Endpunkte:**

PFS, OS

**Suchzeitraum:**

bis 09/2012

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):**

5 (2436)

**Qualitätsbewertung der Studien:**

k.A.

**Heterogenitätsuntersuchungen:**

I<sup>2</sup>; keine bedeutsame Heretogenität

### 3. Ergebnisdarstellung

- 2 Studien: gefitinib (250 mg/qd)
- 3 Studien: erlotinib (150 mg/qd) maintenance.

In all studies maintenance was commenced after 4 cycles' first line chemotherapy in stage IIIB/IV NSCLC.

All studies: a mixed population (EGFR mutated and non-mutated) and two of the studies (INFORM and SATURN) reported the outcomes of EGFR patients related to EGFR status.

Four studies were double blind and placebo controlled, and only one trial (IFCT-GFPC 0502) [13] was open label.

**Table 1.** Summary of characteristics and major results of the included studies.

Studies	First author/year	Number of Pts	Ethnicity Caucasian/ Asian/ Other (%)	Median Age	Non-Smoker n (%)	Adenocarcinoma n (%)	Primary endpoint/sign	Exp vs control arms	Known EGFR status n (%)	EGFR mut. Exp/control n (%)	RR (%), Exp vs control, P	PFS(m), Exp vs control, P	OS(m), Exp vs control, P	AE≥Grade3, Exp vs control (%)
INFORM [6]	Zhang L 2012	296	0/100/0	55	160 (54%)	209 (71%)	PFS/Yes	G vs placebo	79 (27%)	15(10%) 15(10%)	24% vs 1% P=0.0001	4.8 vs 2.6 P<0.0001	18.7 vs 16.9 P=0.26	100(7%) vs 5(3%)
EORTC 08021/ILCP 01/03 [8]	Gaafar RM 2011	173	NR	61	38 (22%)	89 (51%)	OS/No	G vs placebo	NR	NR	12% vs 1% P=0.004	4.1 vs 2.9 P=0.0015	10.9 vs 9.4 P=0.2	NR
SATURN [5]	Cappuzzo F 2010	889	84/15/1	60	152 (17%)	403 (45.3%)	PFS/Yes	E vs placebo	446 (50%)	22(5%) 27(6%)	12% vs 5% P=0.0006	12.3 vs 11.3 weeks P<0.0001	12 vs 11 P=0.0088	47(11%) vs 34(8%)
IFCT-GFPC 0502 [13]	Perol M 2012	310	NR	58	29 (9%)	200 (65%)	PFS/Yes	E vs placebo	188 (40.5%) <sup>†</sup>	NR	NR	2.9 vs 1.9 P=0.003	11.4 vs 10.8 P=0.3043	24 (15.5%) vs 4 (2.6%)
ATLAS [7]	Kabbinavar FF 2010	768	78/12/10	64	127 (17%)	609 (82%)	PFS/Yes	E+ Bev vs placebo+ Bev	NR	NR	NR	4.8 vs 3.7 P=0.0012	15.9 vs 13.9 P=0.2686	NR

Abbreviations: Pts, patients; sign, significant; Exp, experimental arm; G, Gefitinib; E, erlotinib; Bev, bevacizumab; PFS, progression free survival in months; OS, overall survival in months; AE, adverse event; NR, not reported. <sup>†</sup>This ratio was based on the all included patients in IFCT-GFPC 0502, n= 464.  
doi:10.1371/journal.pone.0059314.t001

### PFS

TKIs (gefitinib and erlotinib) significantly increased progression-free survival (PFS) [hazard ratio (HR) 0.63, 95% confidence interval (CI) 0.50–0.76, I<sup>2</sup> = 78.1%] and

### OS

HR = 0.84 (95% CI 0.76–0.93, I<sup>2</sup> = 0.0%) compared with placebo or observation.

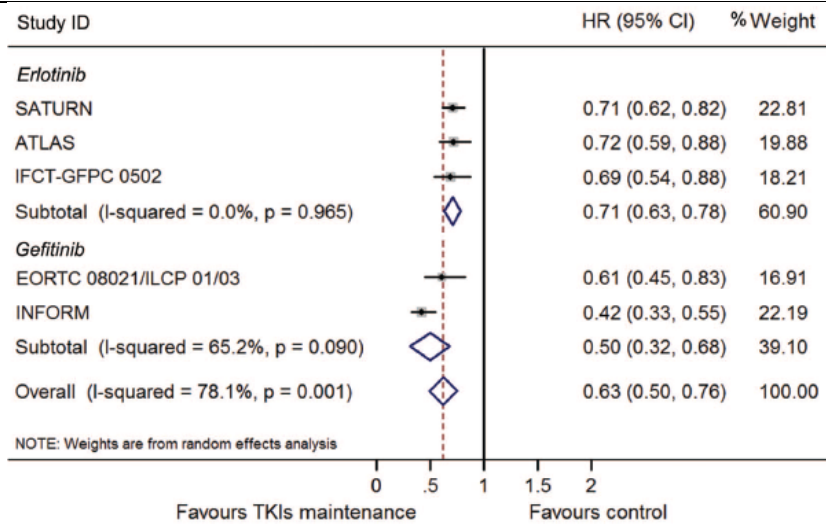
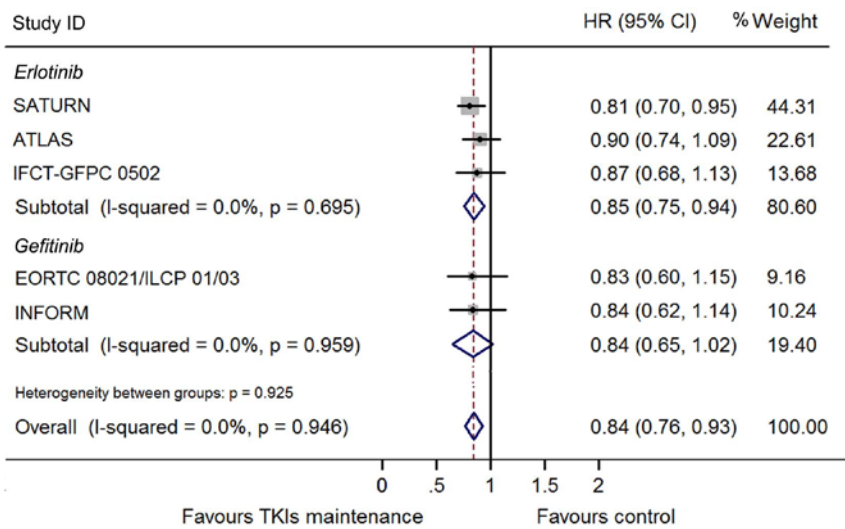
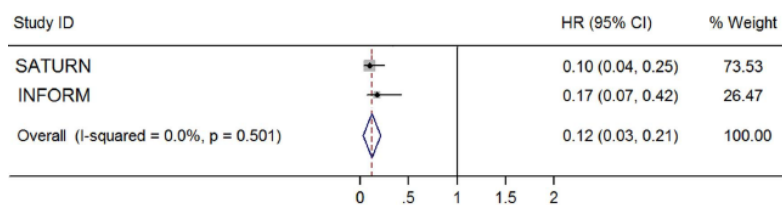


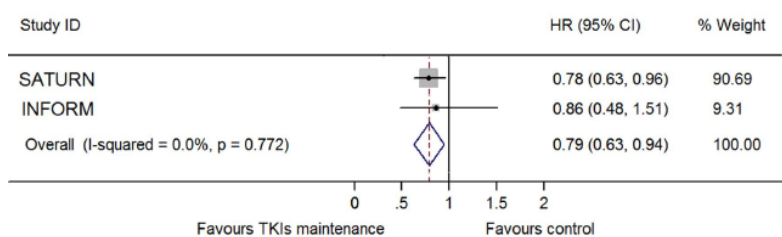
Figure 2. Meta-analysis of hazard ratio (HR) for progression free survival (PFS).



(A) EGFR mut



(B) EGFR wild type



	<p>Figure 3. Meta-analysis of hazard ratio (HR) for progression free survival (PFS) according to EGFR mutation status. (A) EGFR mutation positive. (B) EGFR wild type.</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>The results show that maintenance therapy with erlotinib or gefitinib produces a significant PFS and OS benefit for unselected patients with advanced NSCLC compared with placebo or observation. Given the less toxicity of TKIs than chemotherapy and simple oral administration, this treatment strategy seems to be of important clinical value.</p>
<p><b>Des Guetz G et al., 2012:</b></p> <p>Comparison of the efficacy and safety of single-agent and doublet chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer in the elderly: A meta-analysis [17]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To compare efficacy (1-Year Overall Survival or OS and Overall Response Rate or ORR) and safety of <b>doublet vs single-agent chemotherapy</b> among elderly patients aged 70 years or more. To assess the comparative efficacy and side effects of regimens including platinum derivatives or not.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> elderly patients (70 years or older) treated for metastatic or advanced NSCLC (stage IV and IIIB)</p> <p><b>Intervention:</b> doublet-agent chemotherapy</p> <p><b>Komparator:</b> single-agent chemotherapy</p> <p><b>Endpunkt:</b> OS, ORR, toxicity</p> <p><b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> up to 2012</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 10 (n= 2605)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Primärstudien:</b> k.A.</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p>

Table 1  
Main characteristics of the 13 studies included in the meta-analysis.

	Number Male/female	Patients PS %	Median age	Charlson score	Stage IIIb/IV	Pathological type SCC, AC	Treatment (dose/mg/m <sup>2</sup> ) schedule	Objective response (%)	1-Year Overall Survival (%)
Abe 2011	276 193/83	>70 yo PS 0-1 = 100%	76	ND	85/191	SCC 72  AC 176	Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> D1 D8 D15/21D vs Docetaxel 20 mg/m <sup>2</sup> + Cis platin 25 mg/m <sup>2</sup> D1 D8 D15/28D	31/116 (27) 45/117 (38)	77/134 (58) 74/138 (54)
Quoix 2010	451 333/118	>70 yo PS 0-1 = 73%	77	1-2: 324 >2: 102	88/363	SCC 151  AC 229	Vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> D1 D8/21D vs Gemcitabine 1150 mg/m <sup>2</sup> D1 D8/21D vs Paclitaxel 90 mg/m <sup>2</sup> D1 D8 D15 + Carboplatin AUC6 D1/28D	23/211 (11) 61/210 (29)	61/226 (26) 101/225 (45)
Karampeazis 2010	94 82/12	>70 yo PS 0-1 = 83%	76 (70-92)	CIRS-G gr 3/4, 0: 29/65 35 >1: 21	20/65	SCC34  AC 35	Gemcitabine 1200 mg/m <sup>2</sup> D1 D8/21D vs Gemcitabine 900 mg/m <sup>2</sup> + Docetaxel 30 mg/m <sup>2</sup> D1 D8/21D	5/45 (11) 13/49 (26)	23/45 (51) 32/49 (65)
Kang 2009	83 62/21	>70 yo or PS2	72	ND	14/69	SCC 16 AC 43	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> D1/21D vs Docetaxel 35 mg/m <sup>2</sup> D1 D8 + Carboplatin AUC 2.5 D1 D8/21D	11/42 (26) 8/41 (19)	16/42 (38) 11/41 (27)
Hainsworth 2007	345 213/132	>65 yo or PS2	74 (45-91)	ND	87/258	SCC 67  AC 132	Docetaxel 36 mg/m <sup>2</sup> D1 D8 D15/28D vs Docetaxel 30 mg/m <sup>2</sup> + Gemcitabine 800 mg/m <sup>2</sup> D1 D8 D15/28D	22/130 (13) 32/132 (18)	43/171 (25) 43/174 (25)
Sederholm 2005	119	From Phase 3 >70 yo PS 0-1 = 85%	ND	ND	ND	ND	Gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> D1 D8 D 15/28D vs Gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> + Carboplatin D1 D8 D15 (AUC 5)/28D	ND	23/57 (44) 25/61 (41)
Lilienbaum 2005	155 106/49	From Phase 3 >70 yo PS 0-1 = 82%	ND	ND	ND	ND	Paclitaxel 225 mg/m <sup>2</sup> D1 vs Paclitaxel 35 mg/m <sup>2</sup> + Carboplatin AUC 2.5 D1 D8/21D	16/78 (20) 28/77 (36)	24/78 (31) 27/77 (35)
Comella 2004	264 236/28	>70 yo PS 0-1 = 65%	73	1-2: 161 >2: 16	93/171	SCC 127  AC 71	Gemcitabine 1200 mg/m <sup>2</sup> D1 D8 D15/28D vs Paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> D1 D8 D15/28D vs Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> + Vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> D1 D8/21D vs Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> + Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> D1 D8/21 D	11/68 (16) 7/63 (11) 13/68 (19) 18/65 (28)	17/68 (25) 13/63 (21) 18/68 (26) 25/65 (38)

Table 1 (Continued)

	Number Male/female	Patients PS %	Median age	Charlson score	Stage IIIb/IV	Pathological type SCC, AC	Treatment (dose/mg/m <sup>2</sup> ) schedule	Objective response (%)	1-Year Over Survival (%)
Gridelli 2003	698 581/117	>70 yo PS 0-1 = 80%	74	1-2: 305 >2: 315	209/489	SCC 315  AC 235	Vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> D1 D8/21D vs Gemcitabine 1200 mg/m <sup>2</sup> D1 D8/21D vs Gemcitabine 1200 mg/m <sup>2</sup> + Vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> D1 D8/21D	42/233 (18) 37/233 (16) 49/232 (21)	89/233 (38) 65/233 (28) 70/232 (30)
Fracl 2001	120 60/60	>70 yo PS 0-1 = 73%	74 (70-83)	1-2: 69 >2: 22		SCC 57  AC 47	Vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> D1 D8/21D vs Gemcitabine 1200 mg/m <sup>2</sup> + Vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> D1 D8/21D	9/60 (15) 13/60 (22)	8/60 (13) 18/60 (30)

SCC: squamous cell carcinoma; AC: adenocarcinoma.

### Overall survival:

- Overall effect: no statistically significant difference
- Platinum-based therapy (5 trials): no statistically significant difference
- Non-platinum-based therapy (5 trials): no statistically significant difference
- Docetaxel (5 trials): no statistically significant difference
- Paclitaxel (3 trials): statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR 0.76; 0.60–0.97; random effect model)

### Response rate:

- Overall effect: statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR 1.51; 1.22–1.86; p < 0.001; random effect model)
- Platinum-based therapy (4 trials): no statistically significant difference
- Non-platinum-based therapy (5 trials): statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR 1.36, 95% CI: 1.11–1.67; p = 0.003; fixed effect model)
- Docetaxel (5 trials): statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR 1.40; 1.07–1.83; fixed effect model)
- Paclitaxel (3 trials): statistically significant difference in favor of doublet



therapy ORR (HR 2.32; 1.71–3.15; fixed effect model)

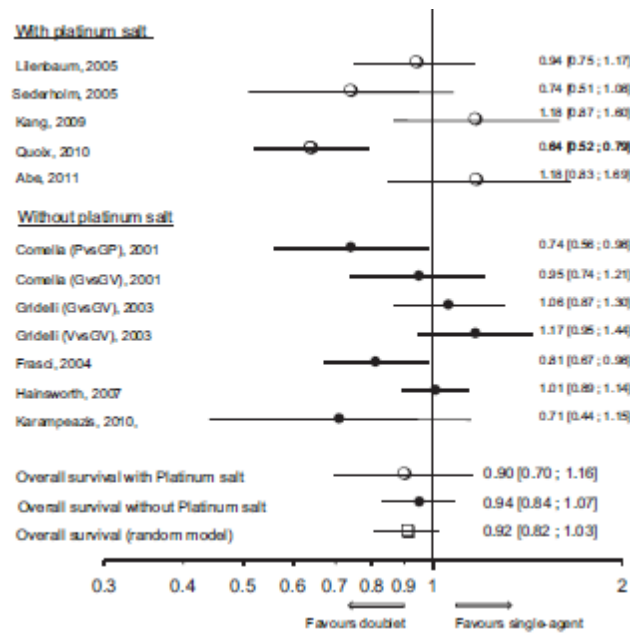


Fig. 2. Forest plot of studies including or not a platinum salt and assessing overall survival. By convention, a Hazard Ratio < 1 corresponds to a higher survival for doublet chemotherapy compared with single agent.

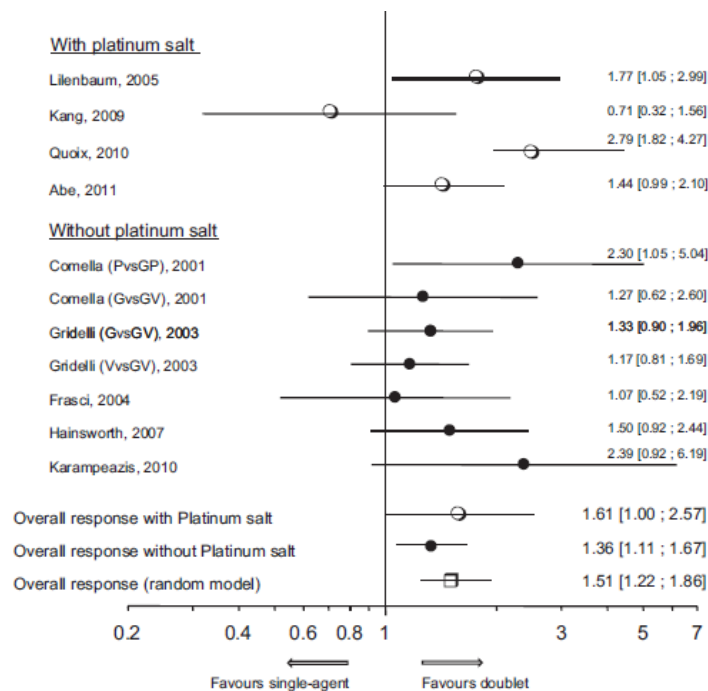


Fig. 3. Forest plot of studies including or not a platinum salt and assessing response rate. By convention, a Hazard Ratio < 1 corresponds to higher response for doublet chemotherapy compared with single agent.

**Toxicity:**

All grade nausea/vomiting was similar for doublets and single agents,

	<p>whereas <u>neutropenia</u>, <u>thrombocytopenia</u> and <u>anemia</u> were significantly more frequent for doublets compared with single agents (HRs 1.26, 1.15–1.39, fixed effect model; 1.75, CI 1.11–2.77 random effect model; 1.33, CI 1.17–1.52 fixed effect model respectively; all p inferior to 0.001).</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Platinum-based doublets represent the gold standard of chemotherapy of NSCLC. Our MA does not firmly confirm the superiority of platinum-based doublets among elderly patients. The great majority of studies used carboplatin, which seems preferable since it is devoid of renal toxicity.</p> <p>The benefit to-risk ratio of doublets in advanced NSCLC might be more favorable than that of single agents, at least for doublets including platinum derivatives and in elderly patients with good performance status. Doublets not including platinum derivatives showed an increased toxicity without improving survival and should therefore be avoided in elderly patients with good performance status.</p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med</b></p> <p>Keine Information über Therapielinie</p>
<p><b>Di Maio M, et al., 2009:</b></p> <p>Meta-Analysis of Single-Agent Chemotherapy Compared with combination Chemotherapy as Second-Line Treatment of advanced non-small-cell lung cancer [19]</p>	<p><b>Methodik:</b> Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs mit Metaanalyse.</p> <p><b>Vergleich:</b> Kombinationschemotherapie (Doxetacel+Gemcitabin, Gemcitabin+Irinotecan, Pemetrexed+Carboplatin, Cisplatin+ Irinotecan, Doxetacel + Irinotecan, Doxetacel+Gemcitabin) <b>vs.</b> Monochemotherapie (Doxetacel, Pemetrexed, Cisplatin oder Irinotecan)</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben,</li> <li>• Ansprechrate,</li> <li>• progressionsfreies Überleben,</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>1997 bis 06/2008</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien / Patienten:</p> <p>6 (847)</p> <p>Single agent: n=428; Kombination n= 419</p> <p><b>Ergebnisse (basierend auf 6 Studien mit 847 Patienten):</b></p>

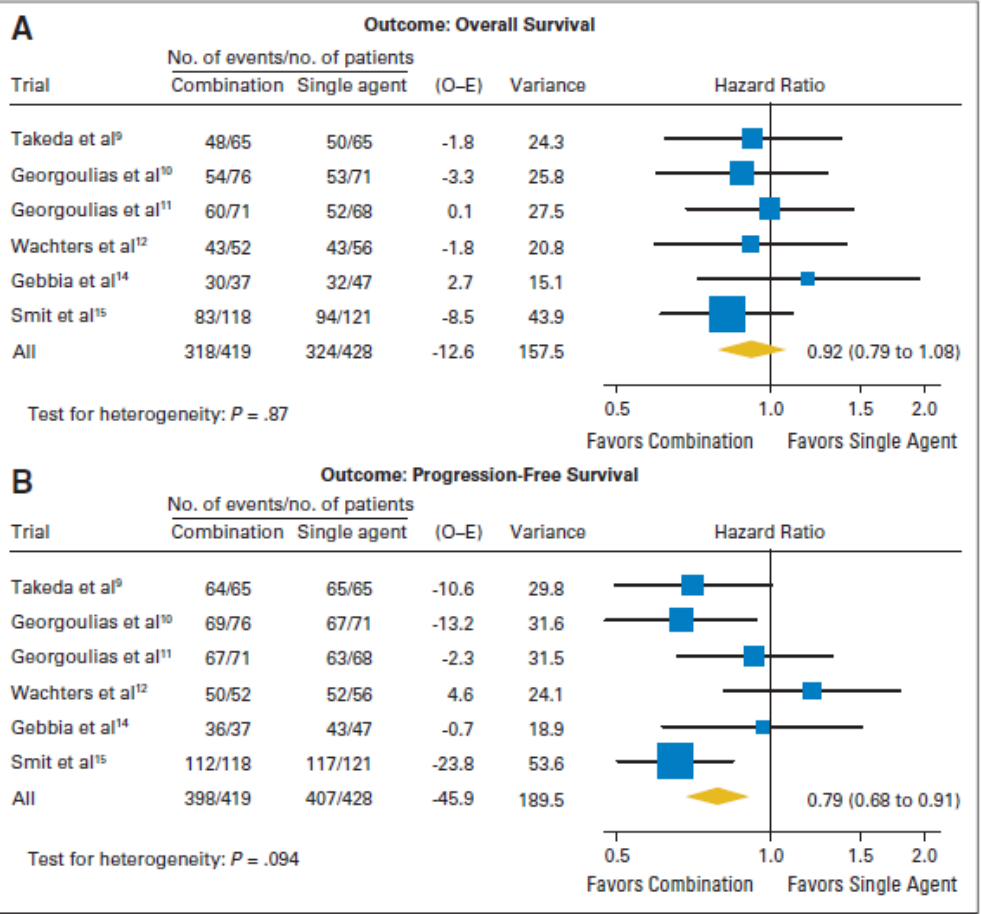
**Table 1.** Characteristics of the Six Randomized Trials Included in the Meta-Analysis

Parameter	Study					
	Takeda et al <sup>9</sup>	Georgoulas et al <sup>10</sup>	Georgoulas et al <sup>11</sup>	Wachters et al <sup>12</sup>	Gebbia et al <sup>14</sup>	Smit et al <sup>15</sup>
Phase of the study	III	II*	II*	II	III	II*
Treatment dose and schedule						
Single-agent arm	Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> day 1 every 3 weeks	Irinotecan 300 mg/m <sup>2</sup> day 1 every 3 weeks	Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> day 1 every 3 weeks	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> day 1 every 3 weeks	Docetaxel 33.3 mg/m <sup>2</sup> days 1, 8, 15 every 4 weeks	Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> day 1 every 3 weeks
Combination arm	Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> day 8 + gemcitabine 800 mg/m <sup>2</sup> days 1 and 8 every 3 weeks	Gemcitabine 1,000 mg/m <sup>2</sup> days 1 and 8 + irinotecan 300 mg/m <sup>2</sup> day 8 every 3 weeks	Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> day 8 + irinotecan 110 mg/m <sup>2</sup> day 1, 100 mg/m <sup>2</sup> day 8, every 3 weeks	Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> day 1 + irinotecan 200 mg/m <sup>2</sup> day 1 every 3 weeks	Docetaxel 30 mg/m <sup>2</sup> days 1, 8, 15 every 4 weeks + gemcitabine 800 mg/m <sup>2</sup> days 1 and 8 every 4 weeks or vinorelbine 20 mg/m <sup>2</sup> days 1 and 8 every 4 weeks or capecitabine 1,300 mg/m <sup>2</sup> days 5 to 18 every 4 weeks	Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> day 1 every 3 weeks + carboplatin AUC5 day 1 every 3 weeks
Primary end point	Overall survival	Overall survival	Overall survival	Response rate	Overall survival	Time to progression
Planned sample size	284	144	130	106	375	240
Actual sample size	130	147	139	108	84	240
Start of the accrual	January 2002	September 1999	July 1999	October 2000	May 2005	October 2005
End of the accrual	April 2003	December 2001	November 2002	January 2003	December 2006	May 2007
Median follow-up, weeks	90.4	59.4	91.6	74.3	70.7	64.0
Trial quality (MERGE criteria)	B1	B1	B1	B1	B1	B1
Eligibility criteria						
Age	20-75	≥ 18	≥ 18	≥ 18	18-75	≥ 18
Performance status	ECOG 0-1	WHO 0-2	WHO 0-2	ECOG 0-2	ECOG 0-2	ECOG 0-2
Previous lines of chemotherapy	1	1-2	1-2	1	1	≥ 1
Previous treatment	Platin based	Platin based	Taxane + gemcitabine	Platin- or nonplatin-based	Platin based	Relapse > 3 months after platin based

Abbreviations: AUC5, area under the time concentration curve 5; MERGE, Method for Evaluating Research and Guideline Evidence; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.  
\*Defined randomized phase II, sample size was actually calculated according to phase III design, with formal comparison between treatment arms.

**Allgemein:** 2 Studien der Phase III und 4 Studien der Phase II. 90% der Patienten hatten einen PS von 0 oder 1; 80% der Patienten hatten vorher eine platinbasierte Chemotherapie erhalten. Alle, bis auf eine Studie, Studien testeten eine von der Erstlinientherapie abweichende Therapie.

- **Gesamtüberleben:** Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen.
- **Ansprechrate:** Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Kombinationschemotherapie (15.1% vs. 7.1%; p=0.0004).
- **Progressionsfreies Überleben:** Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationschemotherapie (14 Wochen vs. 11.7 Wochen; p=0.0009; HR: 0.79; 95%KI: 0.68-0.91).
- **Nebenwirkungen:** Es traten stat. signifikant mehr hämatologische (41% vs. 25%; p<0.0001) und nicht-hämatologische Nebenwirkungen (28% vs. 22%; p=0.034) Grad 3-4 unter der Kombinationschemotherapie auf.



**Table 3. Summary of Grade 3-4 Adverse Effects By Treatment**

Adverse Effect	No. of Patients With Available Data	Single Agent		Combination		Exact OR	95% CI	P*	P for Homogeneity†
		No.	%	No.	%				
Neutropenia	786	95	24	136	35	2.04	1.38 to 3.04	.0002	.0002
Febrile neutropenia	839	31	7	31	7	1.00	0.57 to 1.76	.99	.032
Anemia	839	9	2	37	9	4.47	2.08 to 10.70	< .0001	.17
Thrombocytopenia	839	7	2	40	10	6.24	2.71 to 16.76	< .0001	.51
Any hematologic	839	106	25	172	41	2.62	1.83 to 3.79	< .0001	.015
Nausea/vomiting	839	12	3	23	6	1.94	0.91 to 4.36	.081	.85
Mucositis	839	2	< 1	1	< 1	0.48	0.01 to 9.31	.62	.99
Diarrhea	839	20	5	42	10	2.28	1.25 to 4.28	.006	.0004
Constipation	839	7	2	3	1	0.42	0.07 to 1.86	.22	.30
Cardiovascular	710	3	1	5	1	1.85	0.35 to 12.04	.49	.66
Pulmonary	700	9	3	10	3	1.15	0.40 to 3.29	.82	.064
Neurological	839	4	1	5	1	1.28	0.27 to 6.50	.75	.67
Liver	839	6	1	6	1	1.01	0.27 to 3.84	.99	.40
Renal	839	—	—	1	< 1	—	—	.48	—
Any nonhematologic	839	92	22	118	28	1.43	1.02 to 2.00	.034	.036

NOTE. Toxicity analysis performed on 839 patients (841 patients received at least one administration of chemotherapy; toxicity data not available in two patients).  
Abbreviation: OR, odds ratio.  
\*Exact test stratified by trial.  
†Exact test for homogeneity of ORs.

**Fazit der Autoren:** 'Doublet chemotherapy as second-line treatment of advanced NSCLC significantly increases response rate and progression-free survival, but is more toxic and does not improve overall survival compared to single-agent.'

- Hinweis FB Med:
- Unterschiede in den Behandlungsschemata

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• no funding information</li> <li>• CoI declared</li> <li>• study quality assessed with standardized method</li> <li>• heterogeneity calculated and reported</li> <li>• publication bias seems unlikely</li> </ul>
<p><b>Ganguli A et al., 2013:</b></p> <p>The impact of second-line agents on patients' health-related quality of life in the treatment for non-small cell lung cancer: a systematic review [20]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>This review assessed QOL outcomes of approved, guideline- supported 2L chemotherapy with docetaxel, erlotinib, gefitinib, and pemetrexed in advanced NSCLC.</p> <p>The purpose of this review is to systematically assess the available literature reporting QOL results in clinical trial studies of guideline-supported 2L chemotherapy with docetaxel, erlotinib, gefitinib, and pemetrexed for the treatment for advanced NSCLC.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b></p> <p>advanced NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b></p> <p>Patients were treated with docetaxel, pemetrexed, erlotinib, or gefitinib; Second-line (2L)</p> <p><b>Komparator:</b></p> <p>Nicht spezifiziert</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <p>quality of life (QOL)</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>2000 bis 2010</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b></p> <p>28 (nicht berichtet; Range: 31 – 1692)</p> <p>RCT und CCT</p> <p>nur Studien mit mehr als 20 Patienten, auf QOL wurde im Abstract oder Titel hingewiesen</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b></p> <p>Checklist for Evaluating QOL Outcomes in Cancer Clinical Trials</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b></p> <p>Nicht berichtet</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 - docetaxel</li> <li>• 4 - erlotinib</li> <li>• 11 - gefitinib and</li> </ul>

• 1 - pemetrexed

**Table 1** Overview of the key QOL study features

Studies included	N	Study type		Population				Agent	QOL instrument
		Trial phase	Design	Age (median)	Male (%)	PS	Stage IV (%)		
Dancey [16]	204	3	AC	62	65	1	NR	D v. BSC	LCSS, EORTC
Fidias [29]	309	3	AC	65	62	0/1	85	D	LCSS
Gebbia [17]	84	3	AC	62	77	0/1	89	D; D/Gem or V; D/C	EORTC
Gridelli [30]	220	3	AC	63	83	1	86	D	EORTC
Krzakowski [31]	551	3	AC-OL	61	75	0	62	D v. V	FACT-L
Lai [32]	50	2	AC	68	76	1	85	D	LCSS
Park [33]	452	3	AC	58	69	0/1	82	D	EORTC
Paz-Ares [34]	849	3	AC	63	72	1	81	D v. P	FACT-L
Bezjak [18]	731	3	PC	62	65	1	NR	E v. Pbo	EORTC
Wheatley-Price [35]	731	3	PC	62	65	1	NR	E v. Pbo	EORTC
Cappuzzo [36]	889	3	PC	60	73	1	74	E v. Pbo	FACT-L
Perez-Soler [37]	57	2	SA	NR	40	1	84	E	EORTC
Cella [38]	216	2	AC	61	59	1	NR	G	FACT-L
Fukuoka [39]	210	2	AC	61	75	1	78	G	FACT-L
Gelibter [40]	57	NR	SA	62	70	1	92	G	EORTC
Kim [19]	1466	3	AC-OL	61	64	1	53	G v. D	FACT-L
Kris [41]	216	2	AC	61	59	1	85	G	FACT-L
Lee [42]	167	3	AC-OL	57	67	1	86	G v. D	FACT-L
Mu [43]	31	NR	SA	64	58	1	84	G	EORTC
Sekine [44]	489	3	AC-OL	NR	62	1	65	G	FACT-L
Takeda [45]	300	3	SA	63	35	1	82	G	FACT-L
Thatcher [46]	1692	3	PC	62	67	1	47	G v. Pbo	FACT-L
Cufer [47]	141	2	OL	63	69	1	60	G v. D	FACT-L
Hanna [12]	571	3	AC	59	69	0/1	75	P v. D	LCSS

AC, active control; BSC, best supportive care; C, capecitabine; CT, clinical trial; D, docetaxel; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; FACT-L, Function Assessment of Cancer Therapy-Lung; Gem, gemcitabine; CSS, Lung Cancer Symptom Scale; NR, not reported; OL, open-label; P, paclitaxel; PC, placebo control; Pbo, placebo; PS, performance status; QOL, quality of life; SA, single arm; V, vinflunine

**Table 2** Summary of QOL-related significant results stratified by therapeutic agent

Domain/areas	Docetaxel	Gefitinib	Erlotinib
Overall QOL	T	X	X
Domain specific			
Social functioning		X	
Physical functioning		X	X
Emotional functioning		X	X, T
Role functioning	X	X	
Symptoms			
Pain	X, T	X	X, T
Appetite	X, T	X	
Cough	X, T	X	X, T
Dyspnea	X	X	X, T
Fatigue	X	X	X
Vomiting	X, T		
Sore mouth			X
Constipation			X
Analgesic use	X, T		T
Hair loss	T		T
Hemoptysis	X		
Diarrhea	T		
Trial outcome index		T	

No significant results were found for pemetrexed

QOL, quality of life; T, significant effects on time to deterioration; X, significant results in QOL score

**Table 3** Key findings on overall and domain/symptom QOL outcomes

	Docetaxel	Gefitinib	Erlotinib
Overall QOL	NS reported in 5 studies [16, 29-31, 34]	NS reported in 7 studies [38-42, 46, 47] FACT-L and TOI ↑ in FACT-L & TOI was 1.99 and 1.82 times as likely v. D; ( $p = 0.0001$ and $0.0026$ , respectively) [19] ↑ FACT-L & TOI was 1.89 and 2.72 times as likely v. D; ( $p = 0.023$ , $p = 0.002$ , respectively) [44] ↑ in FACT-L/TOI scores (3.7 and 4.3) v. D ( $p = 0.022$ , $0.001$ , respectively) [44] EORTC: ↑ after 8 weeks ( $p = 0.01$ ), single arm [43]	EORTC ↑ v. Pbo ( $p = 0.04$ ) [18]
Domain or symptomatic QOL	NS reported in 4 studies [16, 30, 31, 34] Pain ↓ v BSC ( $p = 0.005$ ) [16] Appetite ↓ D + V/Gem v. D ( $p = 0.05$ ) [17] ↓ in weekly v. tri-weekly D ( $p = 0.03$ ) [32] Vomiting ↑ wD + V or Gem v. D ( $p = 0.05$ ) [17] ↓ in 4 cycles v. 6 cycles of D ( $p < 0.05$ ) [33] Hemoptysis ↑ wD + V or Gem v. D ( $p = 0.05$ ) [17] Use of analgesics ↑ wD + V or Gem v. D ( $p = 0.05$ ) [17] Fatigue ↓ v. BSC ( $p = 0.006$ ) [16] Role function ↑ in 4 cycles v. 6 cycles of D ( $p < 0.05$ ) [33] Dyspnea ↓ in 4 cycles v. 6 cycles of D ( $p < 0.05$ ) [33] Score mouth ↓ in 4 cycles v. 6 cycles of D ( $p < 0.05$ ) [33]	Pain ↓ chest, arm, and other ( $p = 0.04$ , $0.03$ , $0.02$ ), single arm [43] Appetite ↓ appetite loss ( $p = 0.01$ ), single arm [43] Fatigue ↓ ( $p < 0.01$ ), single arm [43] Dyspnea ↓ ( $p < 0.01$ ), single arm [43] Emotional functioning ↑ ( $p < 0.01$ ), single arm [43] Physical functioning ↑ ( $p = 0.01$ ), single arm [43] Role functioning ↑ ( $p = 0.03$ ), single arm [43] Social functioning ↑ ( $p = 0.01$ ), single arm [43] Symptom score ↑ LCS (FACT-L) score v. Pbo ( $p = 0.019$ ) [46] Cough ↓ ( $p < 0.01$ ), single arm [43]	Pain ↓ v. Pbo $p = 0.006$ [18] Score mouth ↓ in patients < 70 v. Pbo ( $p = 0.02$ ) [35] ↑ v. Pbo ( $p < 0.0001$ ) [18] Dyspnea ↓ v. Pbo ( $p = 0.006$ ) [18] Diarrhea ↑ v. Pbo ( $p < 0.0001$ ) [18] Constipation ↓ v. Pbo (0.00) [18] Hair loss ↑ v. Pbo ( $p < 0.0001$ ) [18] Emotional functioning ↑ v. Pbo ( $p = 0.04$ ) [18] Physical functioning ↑ v. Pbo ( $p = 0.006$ ) [18] Cough ↓ v. Pbo ( $p = 0.006$ ) [18] ↓ in pts < 70 v. Pbo ( $p = 0.01$ ) [35]

Penetrated: NS results reported for improvements in average symptom burden index versus docetaxel. No  $p$  values reported for anorexia, fatigue, dyspnea, hemoptysis, pain [12, 48]

↑ / ↓ increased/decreased QOL; BSC, best supportive care; D, docetaxel; FACT-L, Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung; Gem, gemcitabine; LCS, lung cancer scale; NR, not reported; NS, non-significant; Pbo, placebo; QOL, quality of life; TOI, trial outcome index; Tx, treatment; V, vinorelbine

**Table 4** Time to deterioration in QOL

	Docetaxel	Erlotinib
Overall QOL	NS in 3 studies [12, 29, 34] EORTC Less deterioration in mean QOL today (11.2 v. 27) for D 100 mg/m <sup>2</sup> v. BSC at last available assessment (median time to last assessment NR) [16]	NS reported in 2 studies [36, 37]
Domain or symptomatic QOL	<b>Pain</b> Less deterioration in mean pain score v. BSC (2.3 v. 13.6; <i>p</i> = 0.006) at last assessment [16] ↓ ( <i>p</i> = 0.04) in weekly v. 3 weekly therapy at 1 month, NS at last assessment [30] <b>Appetite</b> ↓ at 4 and 8 weeks in D + V or Gem versus D ( <i>p</i> = 0.05) [17] <b>Vomiting</b> NS at 4 wks, ↑ at 8 weeks ( <i>p</i> = 0.05) in D + V or Gem versus D [17] <b>Hemoptysis</b> NS at 4 wks, ↑ at 8 weeks ( <i>p</i> = 0.05) in D + V or Gem versus D [17] <b>Use of analgesics</b> NS at 4 wks, ↑ at 8 weeks ( <i>p</i> = 0.05) in D + V or Gem versus D [17] <b>Hair loss</b> ↓ hair loss ( <i>p</i> = 0.001) in weekly v. 3 weekly therapy at 1 month, NS at last assessment [30] <b>Cough</b> ↓ cough ( <i>p</i> = 0.007) in weekly v. 3 weekly therapy at 1 month, NS at last assessment [30] <b>Diarrhea</b> ↑ ( <i>p</i> = 0.01) in weekly v. 3 weekly therapy at 1 month, NS at last assessment [30]	<b>Pain</b> Median time (months) to deterioration was 2.8 v. 1.9 ( <i>p</i> = 0.03, full sample; 0.01, pts < 70) v. Pbo [18, 35] E treatment and stable disease after prior therapy were associated with ↑ time to deterioration [18] Time to pain onset (HR 0.61, <i>p</i> = 0.008) was sig. ↑ v. Pbo [36] Pain was significantly reduced at 2 weeks but returned to baseline levels by study closure [37] ↓ at 2 wks ( <i>p</i> < 0.05), ↑ to baseline at last assessment, single arm [37] Use of analgesics Time to analgesic use (HR 0.66, <i>p</i> = 0.02) was significantly ↑ v. Pbo [36] <b>Cough</b> Median time (months) to deterioration was 4.9 v. 3.7 ( <i>p</i> = 0.04) v. Pbo [18] E treatment and never having smoked were associated with ↑ time to deterioration [18] Median time (months) to deterioration was 7.4 v. 3.2 in pts > 70 years v. Pbo ( <i>p</i> = 0.04) [35] <b>Dyspnea</b> Median time (months) to deterioration dyspnea: 4.7 v. 2.9 ( <i>p</i> = 0.04) v. Pbo [18] E treatment, PS 0 or 1 and stable disease after prior therapy were associated with ↑ time to deterioration [18] Median time (months) to deterioration was 4.6 v. 3.1 in pts < 70 ( <i>p</i> = 0.04) v. Pbo [35] <b>Emotional functioning</b> ↑ at 4 weeks ( <i>p</i> < 0.05), ↓ to baseline at last assessment, single arm [37]

Gefitinib: Time to worsening of TOI was significantly longer on gefitinib than docetaxel [44]; non-significant results seen in overall QOL, pain, hemoptysis, and hair loss [39–41]

Pemetrexed: Time to deterioration NS v. pemetrexed [48]

↑ / ↓ increased/decreased QOL; BSC, best supportive care; D, docetaxel; E, erlotinib; FACT-L, Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung; Gem, gemcitabine; HR, hazard ratio; NR, not reported; NS, non-significant; Pbo, placebo; PS, performance status; Pts, patients; QOL, quality of life; SS, statistically significant; TOI, trial outcome index; Tx, treatment; V, vinorelbine; Wks, weeks

- Studienqualität sehr heterogen

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Significant improvements in overall QOL with 2L chemotherapy for advanced NSCLC were infrequent. Single-arm studies and those with less toxic regimens more commonly provided statistically significant improvements in QOL outcomes. Methodological heterogeneity impedes cross-study QOL comparisons.

**Gao et al., 2009:**

A meta-analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell

#### 1. Fragestellung

To compare the **gemcitabine plus platinum** with **vinorelbine plus platinum** regimens in first-line treatment of advanced NSCLC.

#### 2. Methodik

##### **Population:**

Patients must be pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III–IV stage. First-line

##### **Intervention:**

gemcitabine plus platinum



lung cancer  
[21]

**Komparator:**

vinorelbine plus platinum

**Endpunkt:**

ORR, 1-year survival, toxicity

**Methode:**

systematic review and meta-analysis of RCTs

**Suchzeitraum:**

1996 bis 2008

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten :**

9 (n= 2 186)

**3. Ergebnisdarstellung**

**Survival (9 trials, 2186 patients):** no statistically significant difference

In subgroup analysis of seven trials containing gemcitabine or vinorelbine plus cisplatin, the results showed that there was also no statistically significant difference between the two groups

**Response (8 trials):** no statistically significant difference

**Toxicity (9 trials):** Vinorelbine plus platinum chemotherapy led to more frequent grade 3 or 4 neutropenia, nephrotoxicity, constipation and phlebitis (OR, 0.37; 95%CI, 0.26–0.52; p < 0.00001; OR, 0.38; 95%CI, 0.25–0.57; p < 0.00001; OR, 0.50; 95%CI, 0.27–0.92; p = 0.03 and OR, 0.13; 95%CI, 0.05–0.32; p < 0.00001, respectively), while gemcitabine plus platinum chemotherapy inclined to developing more grade 3 or 4 thrombocytopenia (OR, 11.37; 95%CI, 4.56–28.38; p < 0.00001).

**Table 1**  
Baseline characteristics of the nine trials comparing gemcitabine plus platinum with vinorelbine plus platinum for advanced NSCLC.

First author	Quality scores	Group	n	Eligible for evaluation	PS 0-1 (%)	Stage IV (%)	Mean age	Male (%)	CR+PR	1-year OS (%)
Martoni [18]	2	GEM1200 mg/m <sup>2</sup> d1.8 + DDP75 mg/m <sup>2</sup> d1	143	135	100 <sup>d</sup>	56.0	63	81.5	36	44
		NVB25 mg/m <sup>2</sup> d1.8 + DDP75 mg/m <sup>2</sup> d1	143	137	100 <sup>d</sup>	65.0	62	75.9	44	40
Vokes [19]	2	GEM1250 mg/m <sup>2</sup> d1.8 + DDP80 mg/m <sup>2</sup> d1 <sup>a</sup>	62	62	100	0 <sup>e</sup>	62	66.0	42	68
		NVB25 mg/m <sup>2</sup> d1.8 + DDP80 mg/m <sup>2</sup> d1 <sup>b</sup>	55	55	100	0 <sup>e</sup>	58	76.0	38	65
Scagliotti [20]	2	GEM1250 mg/m <sup>2</sup> d1.8 + DDP75 mg/m <sup>2</sup> d1	205	205	95	81.0	63	81.0	62	37
		NVB25 mg/m <sup>2</sup> /wk + DDP100 mg/m <sup>2</sup> d1 <sup>c</sup>	203	201	92	81.0	63	78.0	61	37
Liu [21]	2	GEM1000 mg/m <sup>2</sup> d1.8 + DDP30 mg/m <sup>2</sup> d1	83	83	100	59.0	59	62.7	36	31
		NVB25 mg/m <sup>2</sup> d1.8 + DDP30 mg/m <sup>2</sup> d1	99	97	100	60.6	56	54.5	41	35
Helbekkmo [22]	2	GEM1000 mg/m <sup>2</sup> d1.8 + CBP4 AUC d1	222	214	71	72.0	67	64.0	–	30
		NVB25 mg/m <sup>2</sup> d1.8 + CBP4 AUC d1	222	218	72	70.0	67	59.0	–	28
Comella [23]	2	GEM1000 mg/m <sup>2</sup> d1.8,15 + DDP100 mg/m <sup>2</sup> d1 <sup>c</sup>	70	60	100	60.0	60	90.0	18	40
		NVB30 mg/m <sup>2</sup> /wk + DDP120 mg/m <sup>2</sup> d1 <sup>c</sup>	68	60	100	56.7	61	93.3	15	34
Thomas [24]	2	GEM1250 mg/m <sup>2</sup> d1.8 + CBP6AUC d1	51	48	86.3	86.3	60	82.4	10	47
		NVB30 mg/m <sup>2</sup> /wk + DDP80 mg/m <sup>2</sup> d1	49	42	87.8	95.9	56	83.7	14	47
Gebbia [25]	2	GEM1400 mg/m <sup>2</sup> d1.8 + DDP100 mg/m <sup>2</sup> d8 <sup>c</sup>	138	138	81	54.0	60	78.0	46	20
		NVB25 mg/m <sup>2</sup> d1.8 + DDP100 mg/m <sup>2</sup> d1 <sup>c</sup>	140	140	83	53.0	63	76.0	62	24
Ohe [26]	2	GEM1000 mg/m <sup>2</sup> d1.8 + DDP80 mg/m <sup>2</sup> d1	151	146	100	79.5	61	69.2	44	60
		NVB25 mg/m <sup>2</sup> d1.8 + DDP80 mg/m <sup>2</sup> d1	150	145	100	82.1	61	69.7	48	48

PS: Zubrod-ECOG-WHO; 1y OS: 1-year survival; DDP: cisplatin; CBP: carboplatin; CR: complete response; PR: partial response.

<sup>a</sup> Gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> on days 1, 8, 22, and 29 and 600 mg/m<sup>2</sup> on days 43, 50, 64, and 71.

<sup>b</sup> Vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> on days 1, 8, 15, 22, and 29 and 15 mg/m<sup>2</sup> on days 43, 50, 64, and 71.

<sup>c</sup> Twenty-eight days every cycle, the rest 21 days every cycle.

<sup>d</sup> Karnofsky ≥ 70.

<sup>e</sup> Stage III = 100%.

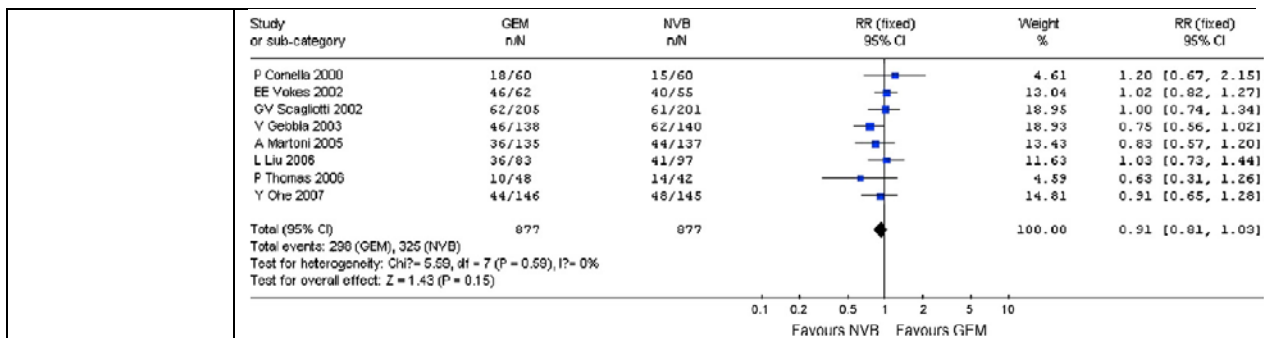


Fig. 2. The overall response rate analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine for advanced NSCLC.

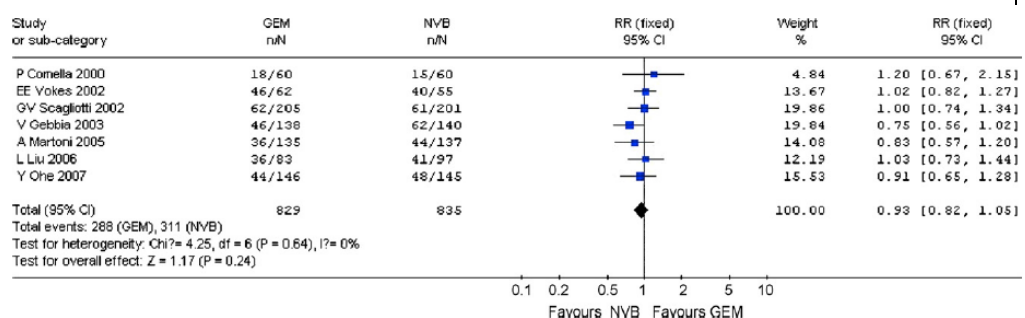


Fig. 3. The sub-analysis of overall response rate of cisplatin plus gemcitabine or vinorelbine for advanced NSCLC.

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

These meta-analyses showed that there was no significant difference between platinum plus gemcitabine or vinorelbine. And the similar results were found in sub-analysis in which gemcitabine and vinorelbine was compared when in combination with cisplatin.

Gemcitabine plus platinum chemotherapy had an equal overall response rate and survival advantage in comparison with vinorelbine plus platinum regimens and the toxicity profiles might play an important role in the decision to choose gemcitabine-based regimens or vinorelbine-based regimens. In conclusion, the gemcitabine plus platinum regimens may be the better choice for the patients whose thrombocytopenia could be taken care, especially for the elder or the people with poor conditions, on the other hand, the vinorelbine plus platinum regimens should be more suitable for the patients who would be apt to bleed or be supersensitive to TPO or IL-11.

**Gao H et al., 2011:**

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

#### 1. Fragestellung

to assess the efficacy and safety of **erlotinib** in patients with advanced NSCLC

#### 2. Methodik

**Population:**  
advanced NSCLC

**Intervention:**  
erlotinib alone or based combination therapy

analysis of randomized trials [22]

**Komparator:**

other agent or based combination regimen

**Endpunkt:**

OS, PFS, ORR, toxicity

**Methode:**

systematic review and meta-analysis of RCTs

**Suchzeitraum:**

1997 bis 2011

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):**

14 (n= 7974)

**3. Ergebnisdarstellung**

Table 1 Characteristics of the fourteen trials included in this pooled analysis

Author	Year	Publication form	Patients	Chemo/target therapy regimen	Sex (male, %)	PS 0-1 (%)	Age	Stage III/IV (%)	Adeno-carcinoma (%)	Smoking history (%)
Gatzemeier et al. [18]	2007	Full text	586	Erlotinib 150 mg/day, per oral + gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> , days 1,8 + cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> , day 1, 6 cycles	78.0	99.8	60.0	99.6	38.0	-
			586	Placebo + gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> , days 1,8 + cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> , day 1, 6 cycles	75.0	99.8	59.1	99.8	38.0	-
Herbst et al. [19]	2005	Full text	539	Erlotinib 150 mg/day, per oral + carboplatin AUC 6, day 1 + paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> , day 1, 6 cycles	61.6	100	62.7	100	59.9	86.6
			540	Placebo + carboplatin AUC 6, day 1 + paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> , day 1, 6 cycles	59.7	99.8	62.6	100	61.4	91.8
Lee et al. [20]	2010	Abstract	350	Erlotinib 150 mg/day, per oral	61.0	16	77.4	100	38	95.0
Lilenbaum et al. [21]	2008	Full text	320	Placebo	61.0	16	77.2	100	38	94.0
			52	Erlotinib 150 mg/day, per oral	44.0	0	51.0	100	50.0	88.0
Reck et al. [22]	2010	Abstract	51	Carboplatin AUC 6, day 1 + paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> , day 1, 6 cycles	55.0	0	52.0	100	63.0	92.0
			144	Erlotinib 150 mg/day, per oral	65.0	100	75.5	100	50.0	82.0
Cappuzzo et al. [23]	2010	Full text	140	Carboplatin AUC 5, day 1 + vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> , days 1,8, 6 cycles	71.0	100	76.1	99.0	49.0	86.0
			438	After CT, erlotinib 150 mg/day, per oral	73.0	31.0	60.0	100	47.0	82.0
Miller et al. [11]	2009	Abstract	451	After CT, placebo	75.0	32.0	60.0	100	44.0	83.0
			370	After CT, erlotinib 150 mg/day, per oral + bevacizumab 15 mg/kg, day 1, q3weeks	52.2	100	64.0	100	81.3	83.5
Mok et al. [24]	2010	Full text	373	After CT, placebo + bevacizumab 15 mg/kg, day 1, q3 weeks	52.3	99.7	64.0	100	82.5	82.3
			78	Erlotinib 150 mg/day, days 15-28 + gemcitabine 1250 mg /m <sup>2</sup> , days 1, 8 + cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> (carboplatin AUC 5), day 1, 6 cycles	71.0	100	57.0	100	67.0	68.0
Perol et al. [25]	2010	Abstract	78	Placebo + gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> , days 1,8 + cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> (carboplatin AUC 5), day 1, 6 cycles	69.0	100	57.5	100	67.0	64.0
			155	After CT, erlotinib 150 mg/day, per oral	73	100	56.4	100	63	-
Shepherd et al. [26]	2005	Full text	155	After CT, observation	73	100	59.8	100	67	-
			488	Erlotinib 150 mg/day, per oral	64.5	91.4	62.0	100	50.4	73.4
Herbst et al. [27]	2007	Full text	243	Placebo	65.8	91.4	59.0	100	49.0	77.0
			39	Erlotinib 150 mg/day, per oral + bevacizumab 15 mg/kg, day 1, q3 weeks	43.6	100	68.0	100	82.1	84.6
Vamvakas et al. [28]	2010	Abstract	40	Paclitaxel 75 mg/m <sup>2</sup> , day 1/ pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> , day 1 + bevacizumab 15 mg/kg, day 1, q3 weeks	57.5	100	63.5	100	75.0	90.0
			166	Erlotinib 150 mg/day, per oral	81.3	79.2	65	100	53.6	-
Natale et al. [29]	2011	Full text	166	MTA 500 mg/m <sup>2</sup> , d1, q3wks	82.5	81.3	66	100	56.6	-
			617	Erlotinib 150 mg/day, per oral	64.0	88.0	61.0	100	57.0	76.0
Boyer et al. [30]	2010	Abstract	623	Vandetanib 300 mg/day, per oral ( a targeted drug)	61.0	99.0	60.0	100	63.0	79.0
			94	Erlotinib 150 mg/day, per oral	59.6	96.8	67.0	100	64.9	78.7
			94	PF299804 45 mg/day, per oral	58.5	81.9	69.0	100	66.0	79.8

All trials were randomized controlled phase III trials except for Lilenbaum et al. [21], Mok et al. [24], and Herbst et al. [27] trials, which were designed as randomized controlled phase II trials.  
AUC, area under the serum concentration-time curve; CT, chemotherapy; PS, performance status.

**First-line therapy (5 trials)**

**Overall survival (4 trials):** no statistically significant difference between erlotinib-based regimens and other regimens. Significant heterogeneity

- The subgroup analysis showed a similar OS compared with placebo (HR: 1.02; 95% CI: 0.92–1.13; P=0.73)
- a decreased OS compared with chemotherapy (HR: 1.39; 95% CI: 0.99–1.94; P=0.05)
- and a similar OS compared with placebo as maintenance therapy (HR: 0.87; 95% CI: 0.68–1.11; P=0.22)

	<p><b>PFS (3 trials):</b> no statistically significant difference between erlotinib-based regimens and other regimens. Significant heterogeneity</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The pooled estimate showed a similar PFS when compared with placebo (HR: 0.93; 95% CI: 0.85–1.01; P=0.09)</li> <li>• a <u>decreased</u> PFS compared with chemotherapy (HR: 1.55; 95% CI: 1.24–1.93; P&lt;0.01)</li> <li>• but a prolonged PFS compared with placebo as maintenance therapy (HR: 0.71; 95% CI: 0.60–0.83; P&lt;0.01).</li> </ul> <p><b>Response rate (9 trials, 5.404 patients):</b> no statistically significant difference between erlotinib-based regimens and other regimens. Significant heterogeneity</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The subgroup analysis showed a similar ORR comparing with placebo (OR: 0.90; 95% CI: 0.74–1.09; P=0.29)</li> <li>• or chemotherapy (OR: 0.33; 95% CI: 0.64–17.36; P=0.15)</li> <li>• but an increased ORR comparing with placebo as maintenance therapy (OR: 0.47; 95% CI: 0.31–0.70; P&lt;0.01).</li> </ul> <p><b>second/third-line therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• compared with placebo: erlotinib-based regimens also significantly increased ORR (OR: 0.10; 95% CI: 0.02–0.41; P&lt;0.01), prolonged PFS (HR: 0.61; 95% CI: 0.51–0.73; P&lt;0.01), and improved OS (HR: 0.70; 95% CI: 0.58–0.84; P&lt;0.01).</li> <li>• compared with chemotherapy: outcomes were similar between two arms.</li> <li>• compared with PF299804: decreased ORR (OR: 3.87; 95% CI: 1.27–11.81; P=0.02), and shortened PFS (HR: 0.58; 95% CI: 0.49–0.95; P=0.02).</li> </ul> <p><b>Toxicity:</b></p> <p>All 14 trials including 7261 patients provided results of adverse events. Reported toxicities were analyzed in only 12 trials except for the targeted drugs containing trials. Grade 3/4 diarrhea (OR: 4.87; 95% CI: 3.19–7.44; P&lt;0.01), rash (OR: 28.94; 95% CI: 14.28–58.66; P&lt;0.01), and anemia (OR: 1.39; 95% CI: 1.06–1.82; P=0.02) were significantly prominent in the erlotinib-based regimens.</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Our findings demonstrate that erlotinib-based regimens significantly increase ORR and improve PFS as a first-line maintenance therapy or as a second/third-line therapy compared with placebo. Thus, the use of erlotinib may be a new effective therapy in treating advanced NSCLC as first-line maintenance therapy or second/third-line therapy compared with best supportive care.</p>
<p><b>Goffin J et al., 2010:</b></p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p>

<p>First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review [27]</p>	<p>Evidence for first-line treatment in NSCLC</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> patients with IIIB or IV NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b> chemotherapy (mono and doublet, platinum and non-platinum). First-line</p> <p><b>Komparator:</b> k.A.</p> <p><b>Endpunkt:</b> OS, QoL, ORR, toxicity</p> <p><b>Methode:</b> systematic review of evidence based guidelines, systematic reviews and RCTs</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> up to 2007</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 2 evidence based guidelines, 10 systematic reviews, 46 RCTs</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><u>Does Doublet Chemotherapy Consisting of a Platinum Agent Plus a New Agent Improve Outcomes Compared with Doublets Using Older Agents?</u></p> <p>Meta-analysis by Baggstrom et al. considered third generation, platinum-based regimens compared with second generation, platinum-based regimens. In a subgroup analysis of six trials (n = 1998) examining only doublet regimens, a 1 -year survival rate risk difference of 6% (95% confidence interval [CI], 2 to 10%) was found in favor of doublet chemotherapy regimens containing platinum and a new agent. Toxicity data were not examined.</p> <p>Five additional trials not included in the meta-analysis of Baggstrom et al. compared new doublet therapies with older regimens. Only one trial, comparing docetaxel plus cisplatin with vindesine plus cisplatin found superior survival with a newer agent. This trial also found superior QOL in the physical domain for the docetaxel-containing arm.</p> <p><u>Does Doublet Chemotherapy Consisting of a Platinum Agent Plus a New Agent Improve Outcomes Compared with a New Single Agent Alone or to a Platinum Agent Alone?</u></p> <p>A literature-based meta-analysis of randomized trials by Hotta et al. compared a doublet of platinum plus a new agent with a new agent alone in previously untreated patients with ECOG performance status of 0-2. Included were eight trials involving 2374 patients. Platinum-based doublets improved survival (HR, 0.87; 95% CI, 0.80- 0.94; p &lt; 0.001) and produced a higher response rate (odds ratio [OR]. 2.32: 95% CI. 1.68 -3.20) compared with new single-agent therapy. Platinum-based regimens increased myelosuppression, nephrotoxicity and nausea and vomiting but not</p>
---	--

treatment-related mortality.

Which Doublet Chemotherapy Regimen Consisting of a Platinum Agent Plus a New Agent is most Effective in Improving Clinical Outcomes?

Le Chevalier et al. tested the efficacy of gemcitabine plus platinum combinations versus any other platinum-based regimen and survival outcomes. A subgroup analysis of six trials (n = 2481) with a platinum-based third-generation comparator found a trend toward superior survival with gemcitabine-based regimens and improved progression-free survival (HR, 0.89; 95% CI, 0.82-0.96; p value not reported). However, the gemcitabine arms of two studies were counted more than once in the meta-analysis to allow comparison with more than one non-gemcitabine arm, and without weighting. Toxicity was not compared.

The second meta-analysis, by Douillard et al. included seven trials (n = 3271) that compared docetaxel containing regimens with vinca-alkaloid regimens. The comparison for overall survival favored docetaxel (HR, 0.89; 95% CI, 0.82-0.96; p = 0.004), as did the subgroup analysis of three trials (n = 1762) comparing platinum-based docetaxel doublets (HR, 0.87; 95% CI, 0.79-0.96; p value not reported).

Does Doublet Chemotherapy Consisting of a Platinum Agent Plus a New Agent Improve Outcomes Compared with Non-platinum Combination Chemotherapy Including a New Agent?

A meta-analysis of 11 phase III RCTs by Pujol et al. assessed 4602 patients treated with a platinum-based new doublet or a combination of new non-platinum agents. Platinum-based regimens had a 2.9% absolute reduction in the risk of death at 1 year (OR, 0.88; 95% CI, 0.78-0.99; p = 0.044). Although the data were statistically heterogeneous, response rates appeared higher with platinum combinations. Toxicity was also more severe with platinum combinations, with significantly worse myelosuppression and gastrointestinal toxicity and trends to worse rates of febrile neutropenia and toxic death.

The meta-analysis of D'Addario et al., which included 14 trials (n = 3307), did not find a survival benefit with platinum-based agents over non-platinum chemotherapy regimens (OR, 1.11; 95% CI, 0.96-1.28; p = 0.17). Compared with the meta-analysis by Pujol et al., the meta-analysis by D'Addario et al. included trials conducted as early as 1983 (whereas Pujol et al. included trials published in 2002 and onward), included phase II studies, and included platinum combinations using three drugs. There is little trial overlap between the meta-analyses (ie, four trials). The meta-analysis by Pujol et al. is more representative of new agents.

Are New Doublets Containing Cisplatin more Effective than Doublets Containing Carboplatin?

The meta-analysis by Jiang et al. showed higher overall response rates with cisplatin-based regimens in two subgroup analyses; platinum plus new

drugs (eight trials) and platinum plus the same drug (nine trials) (relative risk [RR], 0.87; 95% CI, 0.78-0.97;  $p = 0.01$  and RR, 0.79; 95% CI, 0.70-0.89;  $p = 0.0001$ , respectively). However, these findings did not translate into significant improvements in 1-year survival among the regimens containing any new agent ( $n = 4364$ , seven trials) (RR, 0.98; 95% CI, 0.90-1.07;  $p = 0.66$ ) or the same agent ( $n = 3752$ , six trials) (RR, 0.91; 95% CI, 0.82-1.01;  $p = 0.07$ ).

Two other meta-analyses limited inclusion to trials that combined the same non-platinum agent in the cisplatin and carboplatin arms but used different analytic methods. In a subgroup analysis of five trials ( $n = 2251$ ), Hotta et al. showed that new platinum-based combination regimens containing cisplatin offered superior survival compared with carboplatin plus the same new agent (HR, 1.106; 95% CI, 1.005-1.218;  $p = 0.039$ ). The objective response rate to cisplatin-based regimens was significantly higher than that of carboplatin-based chemotherapy (OR, 1.38; 95% CI, 1.14-1.67;  $p = 0.001$ ), in the same subgroup of trials but using individual patient data.

#### Is a Single New Agent Superior to Single-Agent or Doublet Therapy Including Older Agents?

The 2007 meta-analysis by Baggstrom et al. considered four trials ( $n = 871$ ) that compared new monotherapy with a second-generation, platinum-based combination regimen. The single agents used were vinorelbine, gemcitabine, and irinotecan, whereas the control arms consisted of cisplatin plus either vindesine or etoposide. Despite an apparent decrease in response rates with new single agents (absolute risk difference estimate for response -6%, 95% CI -11 to 0%), 1-year survival did not differ (risk difference 3%, 95% CI -3 to 10%).

#### Which Single New Agent is Most Effective?

Three RCTs, all focused on patients 70 years or older, compared new single-agent chemotherapies. The agents investigated included gemcitabine, vinorelbine, paclitaxel, and docetaxel. No study found a significant survival benefit. Kudoh et al. reported improved response rate with docetaxel over vinorelbine (22.7 versus 9.9,  $p = 0.019$ ) and an improvement in the overall symptom score (but not global QOL score) in favor of docetaxel. Gridelli et al. found no differences in QOL scores. In general, toxicity was similar between study arms, apart from alopecia.

#### **4. Anmerkungen/Fazit der Autoren**

Despite the plethora of new drug combinations studied, data continue to support the use of a platinum agent plus a new agent as the reference standard. This combination seems to have a slight survival advantage over pairs of new agents, although at a cost of additional toxicity. Among new platinum doublets, no particular combination seems to have demonstrated satisfactory or consistent superiority and any may be chosen. There does seem to be a slight response and survival advantage to cisplatin

	<p>combinations over carboplatin combinations, although the toxicity profile favors the latter.</p> <p>Both conventional cytotoxic agents and EGFR TKI's have been added to doublet chemotherapy, but neither has improved survival. Conversely, in a population carefully chosen to optimize safety, the addition of bevacizumab, a monoclonal antibody directed against vascular endothelial growth factor, may improve survival. Although it is reasonable to use Bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin in the trial specified population (ie, good performance status [ECOG 0-1], no brain metastasis, no dominant squamous cell histology or hemoptysis, and no history of bleeding diathesis or coagulopathy), data are presently insufficient to recommend that Bevacizumab be used in the general treatment of incurable NSCLC, based on the lack of a confirmatory trial, the toxicity of the treatment, and its cost.</p> <p>The evidence demonstrates that a new single agent improves survival compared with BSC, although not by more than a median of 2 months. When the use of a platinum agent plus a new agent is considered standard, the use of a single agent may be considered for some patients, including patients aged 70 years or older, patients who have a performance status of two, or patients for whom platinum therapy might be contraindicated. Single new agents also seem comparable in terms of survival with older combinations of a platinum and nonplatinum agent, although they also offer better outcomes when they are combined with a platinum agent. Combinations of new agents are not consistently superior to single agents, although these trials are relatively few and limited to the elderly and poor performance status population.</p>
<p><b>Grossi et al., 2009:</b></p> <p>Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach [28]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To assess the relative impact of different <b>third-generation drugs</b> on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer by considering both response and progressive disease (PD) rates as outcome measures.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> pathologically proven advanced NSCLC, no previous treatment for metastatic disease</p> <p><b>Intervention:</b> two-drug regimen containing at least one third-generation agent. Platinum (defined as cisplatin or carboplatin) and nonplatinum combinations were allowed. Third-generation drugs were defined as gemcitabine, vinorelbine, docetaxel, and paclitaxel.</p> <p><b>Komparator:</b> Doublet regimen free of a third generation agent</p> <p><b>Endpunkt:</b> Response rate, disease progression</p>



	<p><b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 1980 bis 2007</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 45 (n= k.A.)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien:</b> k.A.</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>Overall response</b></p> <p>(45 trials, 11.231 patients): no statistically significant difference for gemcitabine-, docetaxel-, vinorelbine-, or paclitaxel-containing arms with the corresponding control groups</p> <p><b>Disease progression</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcitabine (23 trials, 6.681 patients): statistically significant difference in favor of gemcitabine (OR 0.86, 95% CI, 0.77– 0.95; p=0.005)</li> <li>• Paclitaxel (16 trials, 5.536 patients): statistically significant difference in favor of paclitaxel-free regimens (OR, 1.22; 95% CI, 1.09 –1.37; p=0.0008)</li> <li>• Docetaxel (12 trials, 4.642 patients): no statistically significant difference</li> <li>• Vinorelbine (23 trials, 6.048 patients): no statistically significant difference</li> </ul> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Different third-generation regimens provide comparable response rates in chemotherapy-naïve patients with advanced NSCLC. Paclitaxel-based third-generation regimens are associated with a significantly higher risk for immediate progression, whereas gemcitabine-containing regimens may provide superior disease control. Given the impact of first-line chemotherapy on the natural history of the disease, the influence of disease control on treatment-free survival, and the recent evidence of a strong correlation between nonprogression and OS, these data should be considered when new studies are designed comparing standard with innovative regimens or combining them with novel compounds.</p> <p>In view of the results of a cisplatin versus carboplatin meta-analysis, one could object that the apparent superiority of gemcitabine over paclitaxel might be a result of the usual association of the two agents with cisplatin versus carboplatin, respectively.</p>
<p><b>Haaland B, 2014:</b> Meta-analysis of first-line</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>This meta-analysis compares gefitinib, erlotinib, afatinib, and chemotherapy.</p> <p><b>2. Methodik</b></p>

therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations [29]

**Population:**

advanced non-small-cell lung cancer

**Intervention:**

gefitinib, erlotinib, or afatinib; first-line therapy

**Komparator:**

chemotherapy

**Endpunkte:**

PFS, ORR, OS, AEs

**Suchzeitraum:**

“last five years” (nicht spezifiziert)

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):**

11 (Gesamtzahl k.A.; Range [42; 251])

Nur: randomized phase 3 clinical trials

**Qualitätsbewertung der Studien:**

k.A.

**Heterogenitätsuntersuchungen:**

I<sup>2</sup> statistics and predictive intervals (PIs)

**3. Ergebnisdarstellung**

TABLE 1. Summary of Studies Comparing Gefitinib, Erlotinib, and Afatinib with Chemotherapy as First-Line Therapies for Patients with Advanced NSCLC Harboring EGFR-Activating Mutations

Study	Patient Population	Treatment Arms	Progression-Free Survival	Response	Disease Control	Overall Survival
			HR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	HR (95% CI)
IPASS	East Asian nonsmoking or formerly light-smoking patients with advanced pulmonary adenocarcinoma <sup>a</sup>	Gefitinib (n = 132) Carboplatin + paclitaxel (n = 129)	0.48 (0.36–0.64)	2.8 (1.7–4.6)	1.6 (0.7–3.5)	1.00 (0.76–1.33)
West Japan	Japanese patients with advanced or recurrent NSCLC with EGFR-activating mutations	Gefitinib (n = 86) Cisplatin + docetaxel (n = 86)	0.49 (0.34–0.71)	3.4 (1.6–7.4)	3.8 (1.2–12.5)	1.64 (0.75–3.58)
North-East Japan	Japanese patients with metastatic NSCLC with EGFR-activating mutations	Gefitinib (n = 114) Carboplatin + paclitaxel (n = 114)	0.32 (0.24–0.44)	6.3 (3.6–11.2)	2.1 (1.0–4.6)	0.89 (0.63–1.24)
First-SIGNAL	Korean never-smoking patients with advanced or metastatic lung adenocarcinoma <sup>a</sup>	Gefitinib (n = 26) Gemcitabine + cisplatin (n = 16)	0.54 (0.27–1.10)	9.2 (2.1–39.8)	0.0 (0.0–16.6)	1.04 (0.50–2.18)
OPTIMAL	Chinese patients with advanced NSCLC with EGFR-activating mutations	Erlotinib (n = 82) Gemcitabine + carboplatin (n = 72)	0.16 (0.10–0.26)	8.6 (4.1–18.2)	5.8 (1.6–21.3)	1.07 (0.79–1.44)
EURTAC	Caucasian patients with advanced NSCLC with EGFR-activating mutations	Erlotinib (n = 86) Platinum-based doublet chemotherapy (n = 87)	0.37 (0.25–0.54)	7.9 (3.8–16.4)	2.0 (1.0–3.9)	1.04 (0.65–1.68)
LUX-Lung 3	Patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR-activating mutations	Afatinib (n = 230) Pemetrexed + cisplatin (n = 115)	0.58 (0.43–0.78)	4.4 (2.6–7.3)	2.1 (1.1–4.0)	1.12 (0.73–1.73)
LUX-Lung 6	Asian patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR-activating mutations	Afatinib (n = 242) Gemcitabine + cisplatin (n = 122)	0.28 (p < 0.0001) <sup>b</sup>	6.8 (4.1–11.2)	3.9 (2.1–7.3)	0.95 (0.68–1.32)

<sup>a</sup>Only the subgroup with EGFR-activating mutations considered.

<sup>b</sup>p = 0.0001 used to construct conservative standard error.

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; OR, odds ratio; NSCLC, non-small-cell lung cancer; EGFR, epidermal growth factor receptor.

## PFS

### Hazard ratio meta-estimates

- gefitinib versus chemotherapy 0.44 (95% confidence interval [CI] 0.31–0.63; 95% PI, 0.22–0.88),
- erlotinib versus chemotherapy 0.25 (95% CI, 0.15–0.42; 95% PI, 0.11–0.55),
- afatinib versus chemotherapy 0.44 (95% CI, 0.26–0.75; 95% PI, 0.20–0.98),
- erlotinib versus gefitinib 0.57 (95% CI, 0.30–1.08; 95% PI, 0.24–1.36),
- afatinib versus gefitinib 1.01 (95% CI, 0.53–1.92; 95% PI, 0.41–2.42),
- erlotinib versus afatinib 0.56 (95% CI, 0.27–1.18; 95% PI, 0.22–1.46).

Results for overall response rate and disease control rate were similar.

TABLE 2. Comparisons of Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, and Chemotherapy as First-Line Therapies for Patients with Advanced NSCLC Harboring *EGFR*-Activating Mutations

Comparison	Progression-Free Survival	Response	Disease Control	Overall Survival
	HR (95% CI; 95% PI)	OR (95% CI; 95% PI)	OR (95% CI; 95% PI)	HR (95% CI; 95% PI)
Gefitinib vs. chemotherapy	0.44 (0.31–0.63; 0.22–0.88)	4.1 (2.7–6.3; 2.3–7.6)	2.1 (1.3–3.5; 1.2–3.7)	0.99 (0.81–1.21; 0.81–1.21)
Erlotinib vs. chemotherapy	0.25 (0.15–0.42; 0.11–0.55)	8.2 (4.5–15.1; 3.9–17.5)	2.5 (1.4–4.7; 1.3–4.9)	1.06 (0.82–1.37; 0.82–1.37)
Afatinib vs. chemotherapy	0.44 (0.26–0.75; 0.20–0.98)	5.5 (3.4–8.8; 2.9–10.5)	2.9 (1.8–4.6; 1.7–4.8)	1.01 (0.78–1.31; 0.78–1.31)
Erlotinib vs. gefitinib	0.57 (0.30–1.08; 0.24–1.36)	2.0 (0.9–4.1; 0.8–4.7)	1.2 (0.5–2.7; 0.5–2.8)	1.07 (0.77–1.47; 0.77–1.47)
Afatinib vs. gefitinib	1.01 (0.53–1.92; 0.42–2.42)	1.3 (0.7–2.5; 0.6–2.8)	1.4 (0.7–2.7; 0.7–2.8)	1.02 (0.73–1.41; 0.73–1.41)
Erlotinib vs. afatinib	0.56 (0.27–1.18; 0.22–1.46)	1.5 (0.7–3.3; 0.6–3.7)	0.9 (0.4–1.9; 0.4–2.0)	1.05 (0.73–1.51; 0.73–1.51)

OR, odds ratio; NSCLC, non-small-cell lung cancer; EGFR, epidermal growth factor receptor; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; PI, predictive interval.

There was no evidence that gefitinib, erlotinib, or afatinib improved overall survival compared with chemotherapy.

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Gefitinib, erlotinib, and afatinib out-performed chemotherapy in terms of progression-free survival, overall response rate, and disease control rate. Differences among gefitinib, erlotinib, and afatinib were not statistically significant.

Ibrahim EM, 2010:

Frontline gefitinib in advanced non-small cell lung cancer: Meta-analysis of published randomized trials [31]

#### 1. Fragestellung

The inconsistent results and the lack published meta-analysis that systematically examined the overall efficacy of **gefitinib** in the frontline setting in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), have prompted the current meta-analysis.

#### 2. Methodik

##### Population:

Chemotherapy naïve patients with locally advanced or metastatic

##### Intervention:

gefitinib-based therapy (GBT)

##### Komparator:

placebo or none after initial chemoradiation or chemotherapy induction

##### Endpunkt:

OS, PFS, ORR, QoL

	<p><b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> k.A.</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 7 (n=4585)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p>4 trials compared gefitinib plus chemotherapy vs. chemotherapy alone, 2 trials compared gefitinib alone vs. chemotherapy, 1 trial compared gefitinib plus best supportive care (BSC) vs. BSC alone</p> <p><b>Overall survival:</b> no statistically significant difference. Statistically significant OS survival for GBT was not demonstrated regardless of tumor histology (adenocarcinoma vs. non-adenocarcinoma), or EGFR mutation status</p> <p><b>PFS:</b> no statistically significant difference between GBT and control regardless of trials designs (HR = 0.97, 95% CI: 0.78–1.20, p = 0.78), neither was any PFS advantage was found among patients with mutant or wild EGFR.</p> <p><b>Response rate:</b> no statistically significant difference</p> <p>Quality of life (3 trials): statistically significant difference in favor of GBT. FACT-L questionnaire (OR = 1.38; 95% CI: 1.06-1.79; p = 0.02), TOI questionnaire (OR = 1.87; 95% CI: 1.13-3.09; p = 0.02). Rates of reduction in symptoms, as assessed on the basis of the LCS scores, were similar in patients who received GBT and those randomized to the control groups (OR = 1.14; 95% CI: 0.92-1.42; p = 0.24).</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>GBT cannot be recommended for the management of patients with advanced NSCLC in the first-line setting as compared with other standard interventions in unselected patient population. The significant improvement in QOL shown with GFT would be offset by the involved cost and the potential side effects known to be associated with the use of gefitinib.</p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Beschreibung zur Evaluation der Qualität der eingeschlossenen Studien</li> <li>• Keine Angabe zum Suchzeitraum. Keine doppelte Datenextraktion</li> </ul>
<p><b>Jiang J et al., 2013:</b> Paclitaxel plus platinum or gemcitabine plus platinum</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> to compare the efficacy and toxicity of <b>paclitaxel plus platinum (TP)</b> with <b>gemcitabine plus platinum (GP)</b> in untreated advanced non-small-cell lung cancer by a meta-analysis.</p> <p><b>2. Methodik</b></p>

<p>in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results from 6 randomized controlled trials [37]</p>	<p><b>Population:</b> patients must be cytologically or pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III–IV stage, patients must be chemotherapy-naive  <b>Intervention:</b> paclitaxel plus platinum (TP)  <b>Komparator:</b> gemcitabine plus platinum (GP)  <b>Endpunkt:</b> efficacy, toxicity  <b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs  <b>Suchzeitraum:</b> bis 2010  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 6 (n=2.793)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>Overall survival (6 trials):</b> no statistically significant difference (RR = 0.99, 95% CI = 0.90–1.09, p = 0.87)</p> <p><b>Response (6 trials):</b> no statistically significant difference (RR = 0.99, 95 % CI = 0.88–1.13, p = 0.92)</p> <p><b>Toxicity:</b> Grade 3–4 nausea or vomiting was less frequent in the TP than the GP group (10.5 vs. 17.4 %, RR = 0.53, 95 % CI = 0.35–0.78, p = 0.002). Grade 3–4 sensory neuropathy and fatigue were comparable between the TP and GP arms. Grade 3–4 anemia (8.8 vs. 22.4 %, RR = 0.37, 95 % CI = 0.30–0.45, p&lt;0.00001) and thrombocytopenia (8.8 vs. 47.8 %, RR = 0.20, 95 % CI = 0.14–0.27, p&lt;0.00001) were less frequent in the TP than the GP group.</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>As there were no double-blind trials, the highest quality scores of the 6 trials according to Jadad’s method were 3, and all 6 trials scored 3</p> <p>Paclitaxel plus platinum had similar efficacy and less toxicity compared with gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer.</p>
<p><b>Jiang J et al., 2011:</b> Gefitinib versus Docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials [35]</p>	<p><b>Methodik:</b> Systematische Literaturrecherche im Jahr 2009 nach RCTs.</p> <p><b>Population:</b> Patienten mit einem NSCLC (Stadium IIIB oder IV), die mindestens ein vorheriges Chemotherapie-Regime erhalten haben, positiver Marker für EGFR-Mutation kein Einschlusskriterium</p> <p><b>Vergleich:</b> Gefitinib vs. Docetaxel</p> <p><b>Endpunkte:</b> OS, PFS, ORR, Lebensqualität und Symptomverbesserung, Nebenwirkungen</p> <p>Es wurden insgesamt 4 Studien mit 2 257 Patienten eingeschlossen.</p> <p><b>Ergebnisse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>OS, PFS:</u> keine statistisch signifikanten Unterschiede; keiner statistische Heterogenität</li> <li>• <u>ORR:</u> statistisch signifikanter Vorteil unter Gefitinib gegenüber Docetaxel (RR: 1.58; 95%KI: 1.02-2.45, p = 0.04), bei signifikanter Heterogenität</li> <li>• <u>Lebensqualität und Symptomverbesserung:</u> statistisch signifikanter</li> </ul>

	<p>Vorteil unter Gefinitib hinsichtlich dem FACT-L und dem TOI Fragebogen (RR: 1.55; 95%KI: 1.27-1.88; p = 0.00 / RR: 1.86; 95%KI: 1.43-2.42; p = 0.00), kein Unterschied hinsichtlich einer Verbesserung der Symptomatik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Nebenwirkungen</u>: Stat. signifikant mehr Risiko hinsichtlich Grad 3/4 Neutropenien und Fatigue unter Docetaxel, verglichen mit Gefinitib (OR: 0.02; 95%KI: 0.01-0.03; p=0.00 / OR: 0.47; 95%KI: 0.32-0.70; p=0.00). Gegensätzlich zeigte sich ein stat. signifikanter Nachteil unter Gefinitib gegenüber Docetaxel hinsichtlich Grad 3/4 Hautausschlägen (OR: 2.87; 95%KI: 1.24-6.63; p=0.01). Grad 3/4 Erbrechen, Übelkeit und Durchfälle waren vergleichbar zwischen den Gruppen.</li> </ul> <p><u>Fazit der Autoren</u>: <i>‘Although similar OS and PFS, gefitinib showed an advantage over docetaxel in terms of objective response rate, QoL and tolerability. Therefore, gefitinib is an important and valid treatment option for previously treated advanced non-small-cell lung cancer patients.’</i></p> <p>Hinweise FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Notwendigkeit der EGFR-Mutation nicht diskutiert</li> <li>• Ergebnisse nicht nach Erst- oder Zweitlinientherapie unterschieden</li> <li>• Acknowledgements: analysis supported by a grant from the scientific research foundation of Huashan Hospital Fudan University</li> <li>• all authors indicated no potential conflicts of interest</li> <li>• heterogeneity calculated and reported</li> <li>• publication bias was not found</li> </ul>
<p><b>Jiang J et al., 2013:</b></p> <p>Non-platinum doublets were as effective as platinum-based doublets for chemotherapy-naïve advanced non-small-cell lung cancer in the era of third-generation agents [36]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>The aim was to compare the efficacy between doublets of third-generation agents (non-platinum) and doublets of platinum plus a third-generation agent (platinum-based) for chemotherapy-naïve advanced non-smallcell lung cancer (NSCLC).</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cytologically or pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III–IV stage and</li> <li>• chemotherapy-naïve</li> </ul> <p><b>Intervention:</b></p> <p>non-platinum doublets (two-thirdgeneration agents combination)</p> <p><b>Komparator:</b></p> <p>platinum-based doublets (cisplatin or carboplatin combined with a thirdgeneration agent)</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <p>Primär: OS, sekundär; PFS, RR; toxicity</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>2000 bis 2010</p>

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):**

16 (Gesamtzahl k.A.)

**Qualitätsbewertung der Studien:**

assessed with the components recommended by the Cochrane Collaboration

**Heterogenitätsuntersuchungen:**

Cochran Q statistic

Kein Hinweis auf Publikationsbias (Begg's funnel plot)

**3. Ergebnisdarstellung****Table 1** The characteristics of the 16 studies included in the meta-analysis

Study	Regimens	ITT(n)	E(n)	Male (%)	PSO-1 (%)	Median age	SCC (%)	Stage IV (%)	MST (95 % CI) (m)
<i>VG regimens versus platinum-based regimens subgroup</i>									
Gridelli et al. (2003)	V 30 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + DDP 80 mg/m <sup>2</sup> d1 or G 1,200 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + DDP 80 mg/m <sup>2</sup> d1	252	250	81	87	62	34	80.0	8.9 (8.2–10.5)
	G 1,000 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + V 25 mg/m <sup>2</sup> d1,8	251	251	78	87	61	35	81.0	7.5 (7.0–9.1)
Lilenbaum et al. (2005)	T 200 mg/m <sup>2</sup> d1 + CBP AUC 6 d1	83	83	51	84	63	–	81.0	8.6 (7.0–10.6)
	V 25 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + G 1,000 mg/m <sup>2</sup> d1,8	82	82	62	87	66	–	82.0	7.8 (5.7–12.03)
Tan et al. (2005)	V 30 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + CBP AUC 5 d1	159	139	77.4	99.3 <sup>c</sup>	60	34	–	8.6
	V 25 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + G 1,000 mg/m <sup>2</sup> d1,8	157	140	73.2	100 <sup>c</sup>	59	31.8	–	11.5
Yamamoto et al. (2006)	G 1,000 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + CBP AUC 5 d1	64	64	67.2	100	60	32.8	75.0	14.4
	G 1,000 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + V 25 mg/m <sup>2</sup> d1,8	64	64	65.6	100	62	25	75.0	12.8
<i>VT regimens versus platinum-based regimens subgroup</i>									
Stathopoulos et al. (2004)	T 175 mg/m <sup>2</sup> d1 + CBP AUC 6 d1	185	185	86.5	80	65	36.8	55.1	11 (10–12)
Jahnke et al. (2011)	T 135 mg/m <sup>2</sup> d1 + V 25 mg/m <sup>2</sup> d1 <sup>a</sup>	175	175	86.9	82.9	65	30.9	53.1	10 (8–11)
	T 175 mg/m <sup>2</sup> d1 + CBP AUC 5 d1	16	11	43.7	81.2 <sup>c</sup>	58.5	25	91.8	9 (5.8–12.2)
	T 175 mg/m <sup>2</sup> d1 + V 20 mg/m <sup>2</sup> d1,8	15	9	46.6	93.2 <sup>c</sup>	62	13.3	87.5	12 (2.1–21.9)
	T 100 mg/m <sup>2</sup> d1,8,15 + CBP AUC 5 d1 <sup>b</sup>	15	13	86.6	86.6 <sup>c</sup>	56	0	100	4 (2.1–5.9)
	T 100 mg/m <sup>2</sup> d1,8,15 + V 15 mg/m <sup>2</sup> d1,8,15 <sup>b</sup>	15	8	66.7	100 <sup>c</sup>	59	13.3	86.6	5 (1.5–8.5)
<i>GT regimens versus platinum-based regimens subgroup</i>									
Kosmidis et al. (2002)	T 200 mg/m <sup>2</sup> d1 + CBP AUC 6 d1	252	238	87	86	63	31	62	10.4 (8.8–12)
	G 1,000 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + T 200 mg/m <sup>2</sup> d1	257	241	88	88	62	40	61	9.8 (8.0–11.7)
Smit et al. (2003)	T 175 mg/m <sup>2</sup> d1 + DDP 80 mg/m <sup>2</sup> d1	159	159	59.7	88	57	18.9	81.8	8.1 (6.2–9.9)
	G 1,250 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + DDP 80 mg/m <sup>2</sup> d1	160	160	70.6	88.8	57	25.6	78.8	8.9 (7.8–10.5)
Kosmidis et al. (2008)	G 1,250 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + T 175 mg/m <sup>2</sup> d1	161	161	68.3	88.2	56	21.7	82.0	6.7 (5.9–7.6)
	G 1,000 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + CBP AUC 6 d1	227	189	81	100	63	29.5	86	10.5
Treat et al. (2010)	G 1,000 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + T 200 mg/m <sup>2</sup> d1	225	183	86	100	63	26	87	10.0
	G 1,000 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + CBP AUC 5.5 d1	379	379	58.3	99.5	64.1	17.7	90.0	7.9 (7.1–9.2)
	T 225 mg/m <sup>2</sup> d1 + CBP AUC 6 d1	379	379	60.9	98.9	64.1	19.6	89.4	8.7 (7.7–9.9)
	G 1000 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + T 200 mg/m <sup>2</sup> d1	377	377	62.6	99.2	64.3	16.1	89.9	8.5 (7.6–10.0)
<i>GD regimens versus platinum-based regimens subgroup</i>									
Georgoulas et al. (2001b)	D 100 mg/m <sup>2</sup> d1 + DDP 80 mg/m <sup>2</sup> d2	219	205	89	89	61	66 <sup>d</sup>	63.0	10.0
Georgoulas et al. (2005)	G 1,100 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + D 100 mg/m <sup>2</sup> d8	222	201	87	87	62	63 <sup>d</sup>	65.0	9.5 (8.3–11.2)
	V 30 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + DDP 80 mg/m <sup>2</sup> d8	204	204	88	90	64	46	64.0	9.7 (7.7–12.2)
	G 1,000 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + D 100 mg/m <sup>2</sup> d8	209	209	89	89	63	38	62.0	9.0 (7.7–10.2)

Study	Regimens	ITT(n)	E(n)	Male (%)	PS0-1 (%)	Median age	SCC (%)	Stage IV (%)	MST (95 % CI) (m)
Pujol et al. (2005)	V 30 mg/m <sup>2</sup> d1,8,15,22 + DDP 100 mg/m <sup>2</sup> d1 <sup>b</sup>	156	140	79.5	91.7 <sup>f</sup>	57	23.7	85.9	9.6 (8.1–12.2)
	G 1,000 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + D 85 mg/m <sup>2</sup> d1 <sup>c</sup>	155	142	80	92.3 <sup>f</sup>	60	31.6	78.7	11.1 (9.6–12.5)
Katakami et al. (2006)	D 60 mg/m <sup>2</sup> d1 + DDP 80 mg/m <sup>2</sup> d1	68	67	66.2	100	65	26.5	73.5	11.4
	D 60 mg/m <sup>2</sup> d8 + G 800 mg/m <sup>2</sup> d1,8	63	60	65.1	100	61	28.6	74.6	13.7
Rigas et al. (2008)	D 75 mg/m <sup>2</sup> d1 + CBP AUC 6 d1	930 <sup>d</sup>	–	–	–	–	–	–	7.9
	G 1,000 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + D 40 mg/m <sup>2</sup> d1,8	–	–	–	–	–	–	–	7.9
Rubio et al. (2009)	G 1,250 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + DDP 75 mg/m <sup>2</sup> d1	56	55	80	83.3	59.9	–	81.8	8.9 (6.3–10.5)
	G 1,000 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + D 85 mg/m <sup>2</sup> d1	52	50	90	84	61.4	–	86.0	8.9 (3.9–10)

ITT intention-to-treatment, E(n) numbers eligible for evaluation, PS performance status according to Zubrod-ECOG-WHO, SCC squamous cell cancer, MST median survival time, CI confidence interval, V vinorelbine, G gemcitabine, platinum-based platinum-based doublet regimens, DDP cisplatin, CBP carboplatin, AUC area under curve, T paclitaxel, D docetaxel, – data cannot be acquired

<sup>a</sup> repeated every 2 weeks, maximum treatment of 9 cycles

<sup>b</sup> repeated every 4 weeks, maximum treatment of 6 cycles

<sup>c</sup> repeated every 3 weeks, maximum treatment of 8 cycles; other regimens not noted, repeated every 3 weeks, maximum treatment of 6 cycles

<sup>d</sup> number of the patients in both group

<sup>e</sup> performance status over 80 according to Karnofsky

<sup>f</sup> performance status over 70 according to Karnofsky

<sup>g</sup> Non-adenocarcinoma

## OS

pooled HR f (HR = 1.03, 95 % CI = 0.98–1.08, p = 0.29)

## RR

Pooled RR = 0.99, 95 % CI = 0.90–1.08, p = 0.24

## PFS

pooled HR : platinum-based doublets might have an advantage in PFS compared with non-platinum doublets (HR = 1.06, 95 % CI = 1.01–1.12, p = 0.03).

## Toxicity

- The Grade 3–4 nausea or vomiting, anemia, neutropenia, thrombocytopenia, alopecia, and hearing loss of **vinorelbine plus gemcitabine** may be less frequent than platinum-based doublets, while grade 3–4 constipation of vinorelbine plus gemcitabine may be more frequent than platinum-based doublets.
- The grade 3–4 toxicity of **vinorelbine plus paclitaxel** may be comparable with platinum-based doublets excepted for neutropenia and allergy, which might be more frequent in **vinorelbine plus paclitaxel** group.
- **Gemcitabine plus paclitaxel** was more tolerable than platinum-based doublets on the whole according to anemia, neutropenia, thrombocytopenia except grade 3–4 peripheral neuropathy and alopecia.
- **Gemcitabine plus carboplatin** caused especially more grade 3–4 anemia, neutropenia, thrombocytopenia and hemorrhage than gemcitabine plus paclitaxel.



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gemcitabine plus docetaxel</b> caused less nausea or vomiting, diarrhea, anemia and neutropenia, but more lung toxicity than platinum-based doublets.</li> <li>• <b>Vinorelbine plus cisplatin</b> may cause more grade 3–4 peripheral neuropathy than gemcitabine plus docetaxel.</li> </ul> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Non-platinum doublets were as effective as platinum-based doublets with different toxicity profile for chemotherapy-naïve advanced NSCLC in the era of thirdgeneration agents.</p>
<p><b>June KL et al., 2014</b></p> <p>Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis [38]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>Current guidelines recommend both epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and cytotoxic chemotherapy drugs as standard treatment options for patients with wild-type (WT) <i>EGFR</i> who were previously treated for non-small cell lung cancer (NSCLC). However, it is not clear that EGFR TKIs are as efficacious as chemotherapy in patients with WT <i>EGFR</i>.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b></p> <p>Patients with advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV)</p> <p><b>Intervention:</b></p> <p>first-generation EGFR TKI (erlotinib and gefitinib)</p> <p><b>Komparator:</b></p> <p>chemotherapy</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <p>OS, OR, PFS</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>Bis 12/2013</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b></p> <p>11 (1605)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b></p> <p>Risk of bias assessment (supplement)</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b></p> <p><math>I^2</math></p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p>

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

Source	Line of Treatment	Experimental Drugs	Dominant Ethnicity, No. (%)	Age, Median (Range), y	Adeno-carcinoma, No. (%)	EGFR Mutation Analysis	No. of Patients				Follow-up Duration, Median (Range), mo
							TKI Group		Control Group		
							EGFR WT <sup>a</sup>	Total <sup>b</sup>	EGFR WT <sup>a</sup>	Total <sup>b</sup>	
INTEREST, <sup>12,27</sup> 2008 and 2010	Second or later	Gefitinib vs Docetaxel	White 1090 (74.4)	61 (20-84)	830 (56.6)	Direct sequencing	106	733	123	733	7.6 (NR)
IPASS, <sup>5,28</sup> 2009 and 2011	First	Gefitinib vs paclitaxel + carboplatin	Asian 1214 (99.8)	57 (24-84)	1214 (99.8)	ARMS	91	609	85	608	17.0 (NR)
ML20322, <sup>29</sup> 2012	First	Erlotinib vs vinorelbine (oral)	Asian (100)	77 (70-90)	73 (64.6)	Direct sequencing	21	57	15	56	13.0 (NR)
TITAN, <sup>13</sup> 2012	Second	Erlotinib vs docetaxel or pemetrexed	White 362 (85.4)	59 (22-80)	210 (49.5)	Direct sequencing	75	203	74	221	27.9 vs 24.8* (0.0-50.3)
First-SIGNAL, <sup>30</sup> 2012	First	Gefitinib vs gemcitabine + cisplatin	Asian (100)	57 (19-74)	313 (100)	Direct sequencing	27	159	27	154	35.0 (19.3-49.4)
TORCH, <sup>14</sup> 2012	First	Erlotinib vs gemcitabine + cisplatin	Non-Asian 736 (96.8)	62 (27-81)	422 (55.5)	Direct sequencing + fragment analysis + MS	119	380	117	380	24.3 (NR)
KCSG-LU08-01, <sup>31</sup> 2012	Second	Gefitinib vs pemetrexed	Asian (NR)	NR (30-78)	141 (100)	Direct sequencing	18	71	20	70	15.9 (NR)
CT/06.05, <sup>32</sup> 2013	Second or third	Erlotinib vs pemetrexed	White (NR)	66 (37-86)	257 <sup>d</sup> (77.4)	Direct sequencing	55 <sup>e</sup>	179	57 <sup>e</sup>	178	29.0 vs 27.3* (NR)
TAILOR, <sup>15</sup> 2013	Second	Erlotinib vs docetaxel	White 217 (99.1)	67 (35-83)	155 (70.8)	Direct sequencing + fragment analysis	109	112	110	110	33.0 (NR)
DELTA, <sup>33</sup> 2013	Second or third	Erlotinib vs docetaxel	Asian (NR)	67 (31-85)	207 (68.8)	Highly sensitive PCR-based method <sup>43</sup>	109	150	90	151	(NR)
CTONG-0806, <sup>34</sup> 2013	Second	Gefitinib vs pemetrexed	Asian (NR)	57 (24-78)	151 (96.2)	Direct sequencing	81	81	76	76	(NR)

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

<sup>c</sup> TKI group vs chemotherapy group.

<sup>d</sup> Number of nonsquamous histology (number of adenocarcinoma was not available).

<sup>a</sup> Numbers used in the analyses of progression-free survival.

<sup>e</sup> Numbers used in the analyses of time to progression.

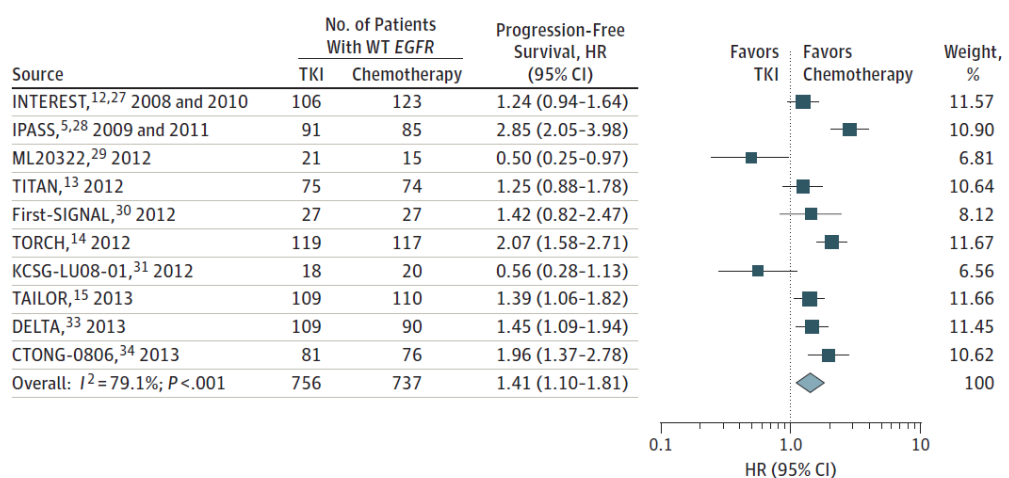
<sup>b</sup> Numbers of randomized patients.

All 11 trials were open-labeled

### PFS

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

Figure 2. Progression-Free Survival From the 10 Randomized Controlled Trials Comparing EGFR TKI With Chemotherapy



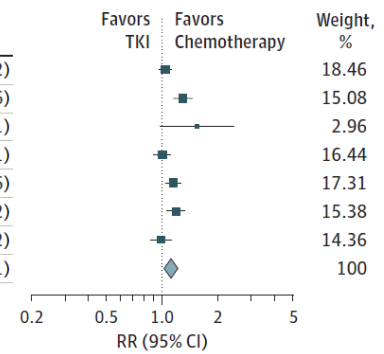
The size of the data markers (squares) corresponds to the weight of the study in the meta-analysis. The treatment effects were calculated with a random-effects model.

## OR

OR was significantly higher with chemotherapy (92/549, 16.8%) compared with TKI (39/540, 7.2%; RR of nonresponse for TKI, 1.11; 95% CI, 1.02-1.21)

### A Objective response rate

Source	No. of Patients With WT <i>EGFR</i>				RR <sup>a</sup> (95% CI)
	TKI		Chemotherapy		
	Event <sup>a</sup>	Total	Event <sup>a</sup>	Total	
INTEREST, <sup>12,27</sup> 2008 and 2010	99	106	111	123	1.03 (0.96-1.12)
IPASS, <sup>5,28</sup> 2009 and 2011	90	91	65	85	1.29 (1.15-1.46)
First-SIGNAL, <sup>30</sup> 2012	20	27	13	27	1.54 (0.98-2.41)
CT/06.05, <sup>32</sup> 2013	51	55	53	57	1.00 (0.90-1.11)
TAILOR, <sup>15</sup> 2013	97	100	82	97	1.15 (1.05-1.26)
DELTA, <sup>33</sup> 2013	100	106	68	85	1.18 (1.05-1.32)
CTONG-0806, <sup>34</sup> 2013	64	75	65	75	0.98 (0.87-1.12)
Overall: $I^2 = 71.7\%$ ; $P = .002$	521	560	457	549	1.11 (1.02-1.21)

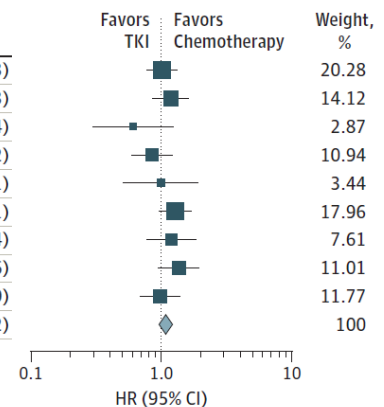


## OS

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

### B Overall survival

Source	No. of Patients With WT <i>EGFR</i>		HR (95% CI)
	TKI	Chemotherapy	
INTEREST, <sup>12,27</sup> 2008 and 2010	119	134	1.02 (0.78-1.33)
IPASS, <sup>5,28</sup> 2009 and 2011	91	85	1.18 (0.86-1.63)
ML20322, <sup>29</sup> 2012	21	15	0.62 (0.30-1.24)
TITAN, <sup>13</sup> 2012	75	74	0.85 (0.59-1.22)
First-SIGNAL, <sup>30</sup> 2012	27	27	1.00 (0.52-1.91)
TORCH, <sup>14</sup> 2012	119	117	1.29 (0.97-1.71)
CT/06.05, <sup>32</sup> 2013	55	57	1.19 (0.77-1.84)
TAILOR, <sup>15</sup> 2013	109	110	1.28 (0.95-1.96)
DELTA, <sup>33</sup> 2013	109	90	0.98 (0.69-1.39)
Overall: $I^2 = 0\%$ ; $P = .496$	725	709	1.08 (0.96-1.22)



## Subgruppen

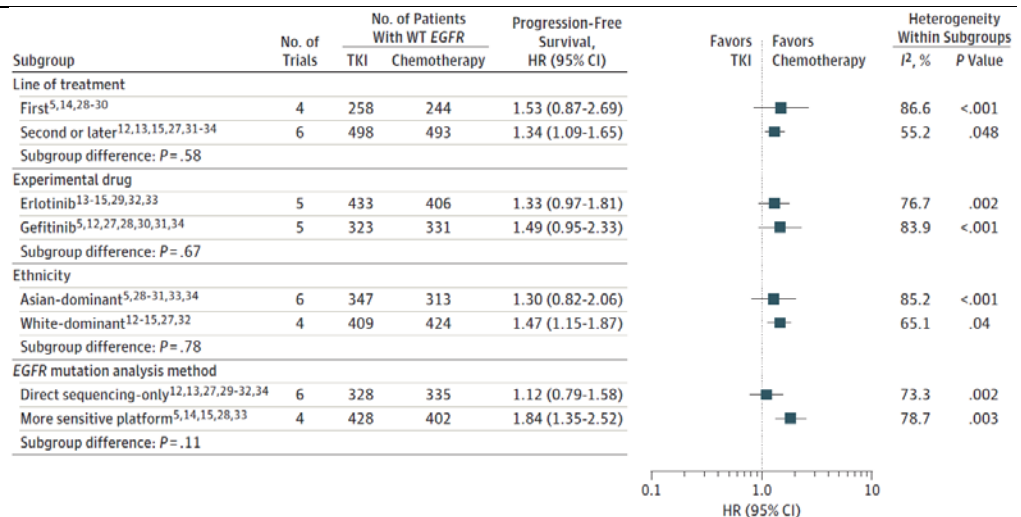


Figure 4. Subgroup Analyses for Progression-Free Survival According to the Line of Treatment (First vs Second or Later), EGFR TKI Agents, Ethnicity, and *EGFR* Mutation Analysis Methods for Patients With WT *EGFR*

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Among patients with advanced NSCLC harboring WT *EGFR*, conventional chemotherapy, compared with first-generation EGFR TKI, was associated with improvement in PFS but not overall survival.

Limierungen:

- a large number of trials had available data on the *EGFR* mutation status in only a small portion of the enrolled patients
- toxicity: not possible to perform an analysis to deal with such a concern because reports of adverse events from each subgroup were not available

**Ku GY et al., 2011:**

Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III trials [39]

#### 1. Fragestellung

To perform a meta-analysis of the most updated results of these studies to better quantify the toxicities and clinical benefits of gefitinib over chemotherapy.

#### 2. Methodik

##### **Population:**

advanced (stage IIIB/IV) NSCLC

##### **Intervention:**

gefitinib

##### **Komparator:**

chemotherapy

##### **Endpunkte:**

PFS, OS, ORR, toxicity

##### **Suchzeitraum:**

k.A.

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):**

5 (1617)

**Qualitätsbewertung der Studien:**

k.A.

**Heterogenitätsuntersuchungen:**

k.A.

**3. Ergebnisdarstellung**

**Table 1**  
Patient demographics.

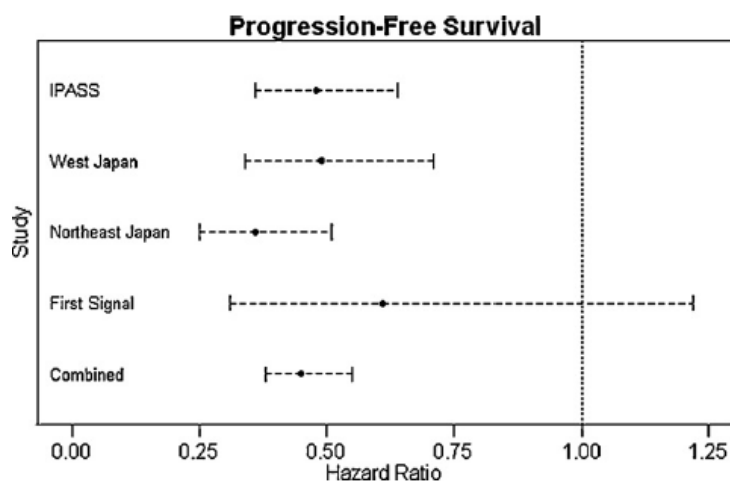
Characteristic	Gefitinib (n= 809)*	Chemotherapy (n= 808)*
Sex		
Male	194 (24%)	194 (24%)
Female	615 (76%)	614 (76%)
Smoking history		
Never	707 (87%)	692 (86%)
Former/current	102 (13%)	116 (14%)
ECOG/WHO performance status		
0	267 (33%)	270 (33%)
1	480 (59%)	471 (58%)
2	62 (8%)	67 (8%)
Stage		
IIIB	175 (22%)	174 (22%)
IV/recurrent	634 (78%)	633 (78%)
Unknown	0	1 (0%)

ECOG/WHO, Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization.

\* Complete demographic data are available only for the North-East Japan, West Japan and IPASS studies.

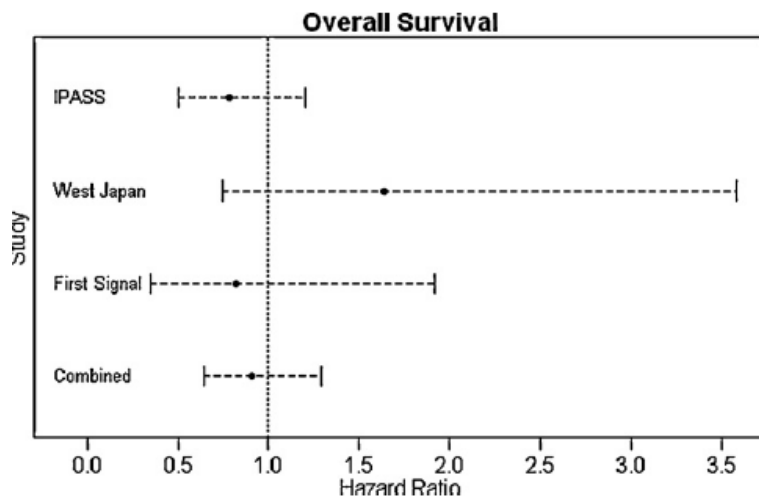
**PFS**

While median PFS was not different compared to the chemotherapy group (5.7 vs. 5.8 months), the 12-month PFS rate was 25% vs. 7% respectively (hazard ratio for progression 0.74,  $p < 0.001$ ).



**OS**

hazard ratio 1.64, p = 0.211



### QoL

QoL was analyzed in both the IPASS and first-SIGNAL studies. In the IPASS study, QoL was analyzed using the FACT-L, TOI and LCS instruments. The gefitinib group had better QoL and nominal symptom reduction compared to the chemotherapy group, with odds ratios (p values) for the respective measures of 1.34 (0.01), 1.78 (<0.001) and 1.13 (0.30).

### Toxicity

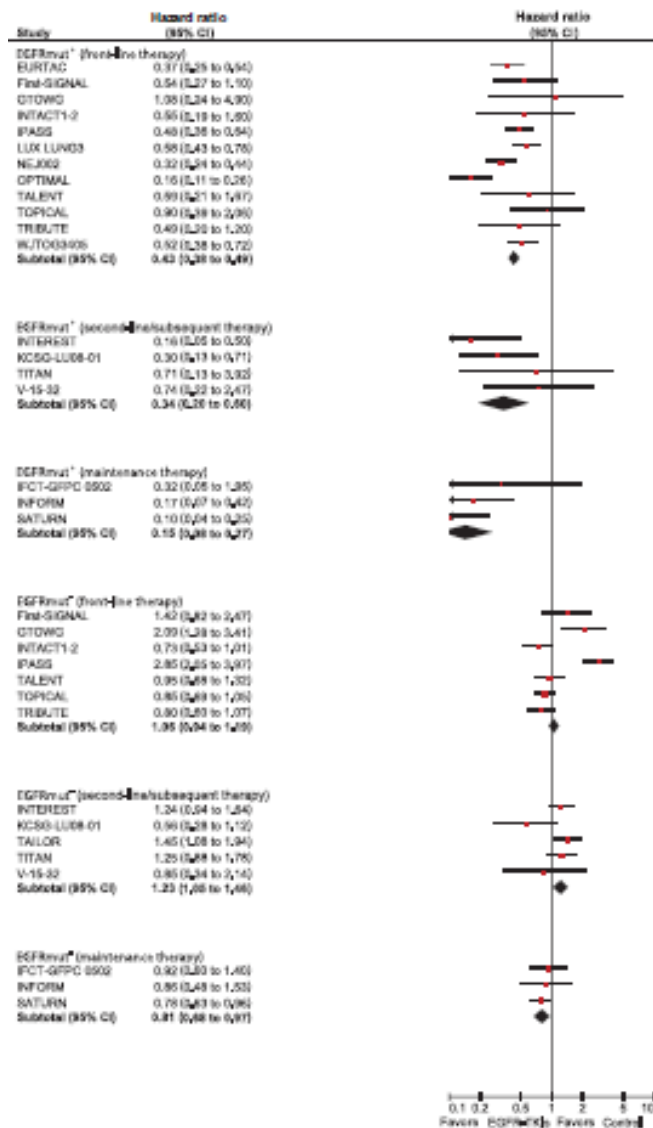
Representative toxicities include fatigue, which was significantly more common in the chemotherapy arms. In the North-East Japan, West Japan and IPASS studies, the cumulative incidence of fatigue of any grade in the gefitinib arms was 18% (148 of 808) vs. 46% (363 of 790) in the chemotherapy arms (odds ratio 0.24,  $p < 10^{-15}$ ). Nausea was also more common in the chemotherapy arms of the North-East Japan and IPASS trials, where 51% (344 of 677) of the patients experienced any grade nausea vs. 17% (116 of 694) in the gefitinib arms (odds ratio 0.19,  $p < 10^{-15}$ ). Patients receiving chemotherapy also experienced significantly more myelosuppression. As an example, the incidence of all-grade and grade  $\geq 3$  neutropenia was much less common in the gefitinib arms (7% vs. 84% and 3% vs. 69%, respectively). Across the studies, the odds ratio for grade  $\geq 3$  neutropenia for gefitinib vs. chemotherapy was 0.01 ( $p < 10^{-15}$ ).

### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The results of our metaanalysis confirm the results of the individual trials: initial gefitinib is associated with a higher ORR and PFS as well as superior toxicity and QoL profiles as compared to chemotherapy. These benefits are seen in Asian patients who are selected by clinicopathologic characteristics associated with the presence of an EGFR mutation but are even more pronounced in patients with known EGFR mutations. In these studies, there was no OS benefit for upfront

	<p>gefitinib over chemotherapy, quite possibly because most patients treated initially with chemotherapy received and benefited from an EGFR TKI at progression.</p>
<p><b>Lee CK et al., 2013:</b> Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis [40]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> We examined the impact of <b>EGFR-tyrosine kinase inhibitors</b> (TKIs) on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations</p> <p><b>Intervention:</b> of EGFR-TKIs monotherapy, EGFR-TKIs and chemotherapy</p> <p><b>Komparator:</b> chemotherapy, placebo, best supportive care</p> <p><b>Endpunkt:</b> PFS, OS</p> <p><b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 2004 bis 2012</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 23 (n=14 570)</p> <p><b>Bewertung der Studienqualität der Primärstudien:</b> k.A.</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><u>First-line therapy (13 trials)</u></p> <p><b>Overall survival:</b> no statistically significant difference between EGFR-TKI-based therapy and other therapy. Neither for EGFRmut+ patients (11 trials) nor for EGFRmut- patients (6 trials).</p> <p><b>PFS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EGFRmut+ patients (12 trials): statistically significant difference in favor of EGFR-TKI-based therapy (HR = 0.43; 95% CI = 0.38 to 0.49; p &lt; 0.001)</li> <li>• EGFRmut- patients (7 trials): no statistically significant difference</li> <li>• Sensitivity analysis (EGFR-TKIs combined with chemotherapy vs. chemotherapy alone): statistically significant difference in favor of EGFR-TKI-based therapy (EGFRmut+: HR = 0.54, 95% CI = 0.30 to 0.95, p = 0.04; EGFRmut-: HR = 0.82, 95% CI = 0.68 to 0.98, p = 0.03)</li> <li>• Sensitivity analysis (EGFR-TKIs monotherapy vs. chemotherapy): statistically significant difference in favor of EGFR-TKI-based therapy in EGFRmut+ subgroup (HR = 0.42; 95% CI = 0.37 to 0.48; p &lt; 0.001). Increased risk in the EGFRmut- subgroup (HR = 1.56; 95% CI = 1.36 to</li> </ul>

1.80; p < 0.001)



**Figure 2.** Forest plot of hazard ratios comparing progression-free survival in subgroups of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive (EGFRmut+) and EGFR mutation-negative (EGFRmut-) patients who received EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) vs control.

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Treatment with EGFR-TKIs statistically significantly delays disease progression in EGFRmut+ patients but has no demonstrable impact on OS. These findings support assessment of EGFR mutation status before initiation of EGFR-TKIs treatment and indicate that EGFR-TKIs should be considered as front-line therapy in EGFRmut+ patients with advanced NSCLC.

Lee JK et al., 2014:

Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase

#### 1. Fragestellung

To determine the association between first-generation EGFR TKI vs chemotherapy and survival in advanced NSCLC patients with WT EGFR.

#### 2. Methodik

**Population:**



<p>inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis [41]</p>	<p>advanced NSCLC with wild type (WT) EGFR</p> <p><b>Intervention:</b></p> <p>EGFR TKI</p> <p><b>Komparator:</b></p> <p>conventional chemotherapy</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <p>primary - progression-free survival (PFS), secondary - objective response rate, overall survival</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>through December 2013</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b></p> <p>11/1 605 (7 studies on second line treatment or later)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b></p> <p>not mentioned</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b></p> <p><math>\chi^2</math> statistic used, I<sup>2</sup> statistic also calculated, predefined subgroup analyses performed: line of treatment (first vs second or later), experimental drug (erlotinib vs gefitinib), ethnicity (Asiandominant vs white-dominant trials), and EGFR mutation analysis method (direct sequencing only vs more sensitive platforms; eg, fragment length analysis, amplificationrefractory mutation system, and mass spectrometric genotyping)</p> <p><b>„Publication bias“:</b></p> <p>funnel plot method togetherwith the Egger test for asymmetry to assess the possibility of publication bias</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• among patients with WT EGFR tumors, chemotherapy associated with improvement of PFS, compared with TKI (HR for TKI, 1.41; 95%CI, 1.10-1.81)</li> <li>• No statistically significant subgroup difference was identified in terms of line of treatment (first-line vs. second- or later-line), experimental drug, dominant ethnicity, or EGFR mutation analysis method</li> <li>• association of chemotherapy with improvement in PFS also significant in second- or later-line trials (HR, 1.34; 95%CI, 1.09-1.65)</li> <li>• objective response rate higher with chemotherapy (92/549, 16.8%, vs 39/540, 7.2%, for TKI; relative risk for TKI, 1.11; 95%CI, 1.02-1.21)</li> <li>• no statistically significant difference observed with respect to overall survival (HR for TKI, 1.08; 95%CI, 0.96-1.22)</li> </ul>
---	--

	<p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Among patients with advanced NSCLC harboring WT EGFR, conventional chemotherapy, compared with first-generation EGFR TKI, was associated with improvement in PFS but not overall survival.</p>
<p><b>Li C et al., 2010:</b></p> <p>Gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a literature-based meta-analysis [42]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To compare the activity, efficacy, and toxicity of <b>gemcitabine plus paclitaxel</b> versus <b>carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel</b> in patients with untreated advanced NSCLC.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Patients were confirmed pathologically to have NSCLC and to be in clinical stage III or IV.</p> <p><b>Intervention:</b> gemcitabine plus paclitaxel</p> <p><b>Komparator:</b> carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel</p> <p><b>Endpunkt:</b> survival, ORR, toxicity</p> <p><b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> up to 2009</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 4 (n=2.186):</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>Survival:</b></p> <p>no statistically significant difference</p> <p><b>ORR:</b></p> <p>statistically significant difference in favor of gemcitabine plus paclitaxel (OR = 1.20; 95% CI = 1.02–1.42; p = 0.03, I<sup>2</sup>=0%)</p> <p><b>Toxicity:</b></p> <p>Grade 3–4 nausea and vomiting are similar, while significant decreases in grade 3–4 neutropenia, anemia, and thrombocytopenia were observed with the gemcitabine and paclitaxel combination</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>We conclude that adding carboplatin to either gemcitabine or paclitaxel would increase the prevalence of hematologic side effects while not improving on the treatment response of gemcitabine plus paclitaxel.</p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med</b></p> <p>Keine Hinweise zur Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien,</p>

	keine Angaben zu Interessenskonflikten. Keine Information über Therapielinie in den eingeschlossenen Studien.
<p><b>Li N et al., 2014</b></p> <p>Meta-Analysis of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Compared with Chemotherapy as Second-Line Treatment in Pretreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [43]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>We performed this meta-analysis to compare the efficacy and safety of EGFR-TKIs vs. chemotherapy as second-line treatment for pretreated advanced NSCLC. ... Preplanned subgroup analyses to explore potential effect on PFS, OS based on EGFR mutation status were scheduled.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> advanced NSCLC (previously treated with platinum compounds)</p> <p><b>Intervention:</b> EGFR TKI</p> <p><b>Komparator:</b> standard second-line chemotherapy (docetaxel or PEM)</p> <p><b>Endpunkte:</b> progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR), grade 3–4 toxicities</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> July 2013</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 10/3 825</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> not mentioned</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Q statistic and <math>I^2</math> statistic used, if considered statistically significant, REM used, otherwise FEM</p> <p><b>„Publication bias“:</b> Egger’s test and Begg’s funnel plots used</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p>

**Table 1.** Information of trials included in this meta-analysis.

Study/Year	Phase	Country	Therapy	N	Male (%)	Ever smoker (%)	IIIB (%)	IV (%)	EGFR M+ (%)	PFS (mo)	OS (mo)	RR (%)	Jadad score
SIGN, 2006	II	International	Geftinib	68	30.9	67.6	39.7	60.3	NR	3.0	7.5	13.2	3
			Doc	73	30.1	67.1	43.8	56.2	NR	3.4	7.1	13.7	
INTEREST, 2008	III	International	Geftinib	733	36.4	79.8	25.0	52.9	15.6	2.2	7.6	9.1	3
			Doc	733	33.4	79.6	28.8	52.3	14.1	2.7	8.0	7.6	
V-15-32, 2008	III	Japan	Geftinib	245	38.4	71.0	19.2	64.9	NR	2.0	11.5	22.5	3
			Doc	244	38.1	64.3	20.5	61.5	NR	2.0	14.0	12.8	
ISTANA, 2010	III	Korea	Geftinib	82	32.9	63.4	13.4	86.6	NR	3.3	14.1	28.1	3
			Doc	79	43.0	54.4	17.7	82.3	NR	3.4	12.2	7.6	
TITAN, 2012	III	International	Erlotinib	203	20.6	85.2	20.2	79.8	3.4	1.5	5.3	7.9	3
			Doc/Pem	221	27.6	80.1	23.1	76.9	1.8	2.0	5.5	6.3	
KCSG-LU08-01, 2012	III	Korea	Geftinib	68	85.3	0	8.8	91.2	23.5	9.0	22.2	58.8	3
			Pem	67	85.1	0	9.0	91.0	25.4	3.0	18.9	22.4	
TAILOR, 2012	III	Italy	Erlotinib	109	29.4	81.7	NR	NR	0	2.4	NR	2.2	3
			Doc	110	33.6	71.8	NR	NR	0	3.4	NR	13.9	
HORG, 2013	III	Greece	Erlotinib	166	18.7	74.7	7.2	92.8	8.1	3.6	8.2	9.0	3
			Pem	166	16.9	77.1	11.4	88.6	9.8	2.9	10.1	11.4	
DELTA, 2013	III	Japan	Erlotinib	150	NR	NR	NR	NR	27.3	2.0	14.8	17.0	3
			Doc	151	NR	NR	NR	NR	40.4	3.2	12.2	17.9	
CTONG0806, 2013	II	China	Geftinib	81	33.3	59.3	4.9	95.1	0	1.6	NR	13.6	3
			Pem	76	38.2	42.1	13.2	86.8	0	4.8	NR	13.2	

Abbreviations: N, number of patients; IIIB, stage IIIB; IV, stage IV; EGFR M+, epidermal growth factor receptor mutation-positive; PFS, progression-free survival; mo, month; OS, overall survival; RR, response rate; Doc, docetaxel; Pem, pemetrexed; NR, no report.

### PFS

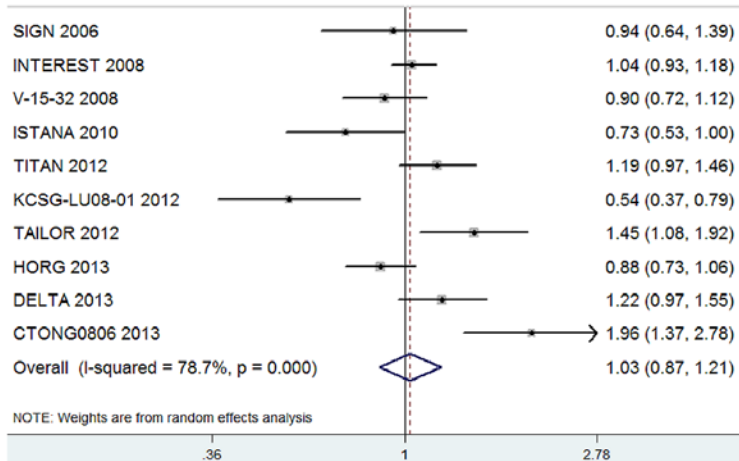
- HR 1,03; 95 % KI 0,87 – 1,21; p = 0,73; I<sup>2</sup> = 78,7%, p (heterogeneity) = 0,001 - equivalent efficacy
- subgroup analysis
  - HR (second-line chemotherapy for EGFR mutation negative patients) 1,35; 95 % KI 1,09 – 1,66; p = 0,01; I<sup>2</sup> = 55,7%, p (heterogeneity) = 0,046 - significantly improved
  - HR (EGFR-TKIs for EGFR mutation positive patients) 0,28; 95 % KI 0,15 – 0,53; p = 0,001; I<sup>2</sup> = 4,1%, p (heterogeneity) = 0,35 - significantly improved

### OS, ORR

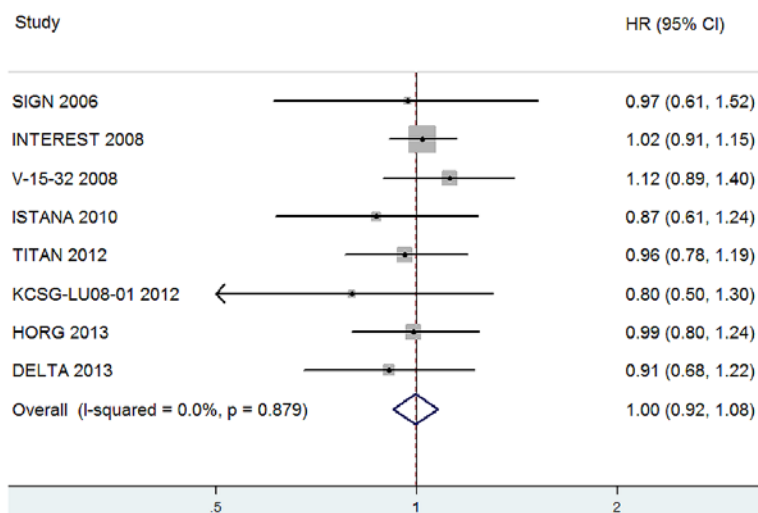
- results of main and subgroup analyses equal

### grade 3–4 toxicities

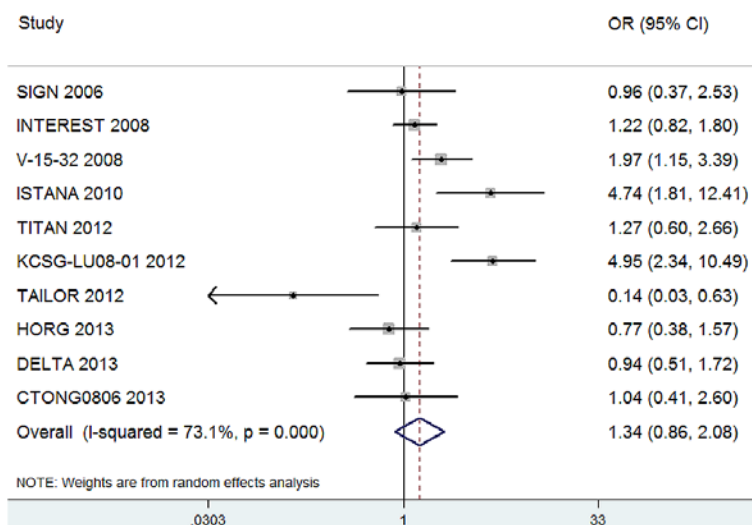
- EGFR-TKIs: more grade 3–4 rash, less fatigue/asthenia disorder, leukopenia, thrombocytopenia



**Figure 2. Comparison of PFS between EGFR-TKIs and chemotherapy.**  
doi:10.1371/journal.pone.0102777.g002



**Figure 3. Comparison of OS between EGFR-TKIs and chemotherapy.**  
doi:10.1371/journal.pone.0102777.g003



**Figure 4. Comparison of ORR between EGFR-TKIs and chemotherapy.**  
doi:10.1371/journal.pone.0102777.g004

	<p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Our analysis suggests that chemotherapy in the second-line setting can prolong PFS in EGFR M- patients, whereas it has no impact on OS. EGFR-TKIs seem superior over chemotherapy as second-line therapy for EGFR M+ patients. Our findings support obtaining information on EGFR mutational status before initiation of second-line treatment.</p> <p><i>Hinweise durch FB Med:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>no evidence of publication bias exists</i></li> </ul>
<p><b>Li X t al., 2014</b></p> <p>Efficacy of combining targeted therapy with pemetrexed or docetaxel as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials [44]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To compare the effects of adding targeted agents to standard second-line chemotherapy with a single agent (pemetrexed or docetaxel) in patients with advanced NSCLC</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p>Metaanalyse</p> <p><b>Population:</b></p> <p>NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b></p> <p>combination of targeted therapy and standard second-line chemotherapy (pemetrexed or docetaxel)</p> <p>(second-line treatment in NSCLC)</p> <p><b>Komparator:</b></p> <p>chemotherapy alone or chemotherapy plus placebo</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objective response rate and disease control rate: Partial response (PR), complete response (CR), and stable disease (SD),</li> <li>• progression free</li> <li>• survival (PFS)</li> <li>• and overall survival (OS),</li> <li>• Sicherheit/ Nebenwirkungen</li> </ul> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>2000 – 12/2013</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b></p> <p>14 (6922)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b></p> <p>Jadad-Score: 8 Studien mit hoher Qualität über 2 Punkte), 6 Studien mit niedriger Qualität (bis 2 Punkte)</p>

### **Heterogenitätsuntersuchungen:**

durchgeführt (vgl. unten): geringe bis mittelgroße Heterogenität

### **3. Ergebnisdarstellung**

All patients had a WHO performance status of 0–2 or Karnofsky performance status of 60–100. Median ages ranged from 59 to 65. Most patients were ever smokers. Anti-angiogenesis and anti-EGFR targeted agents were investigated in 11 of the 14 studies.

Table 1. Randomized trials included in this meta-analysis.

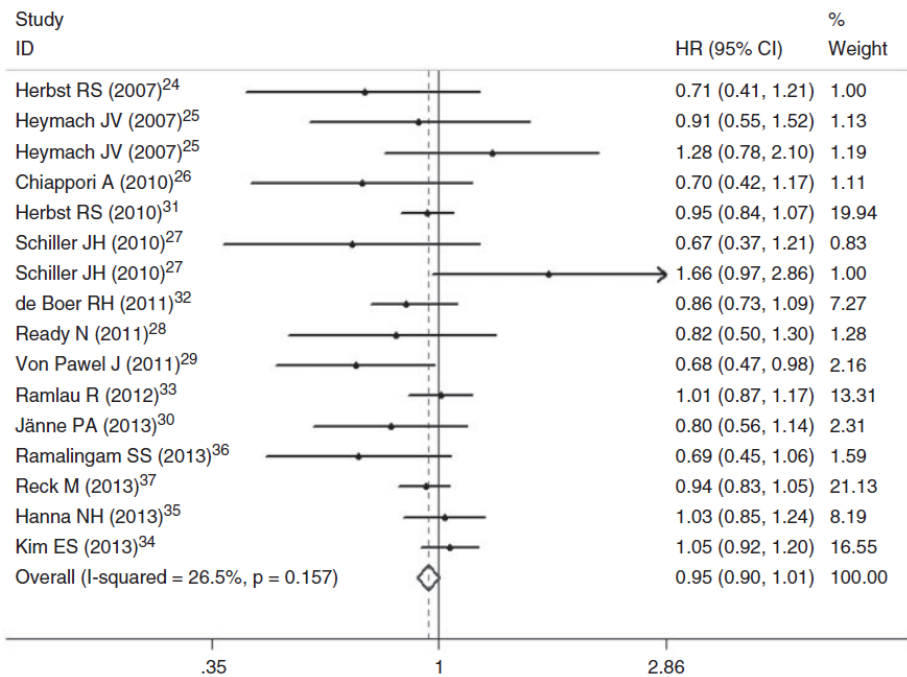
First Author (Year)	Phase	Treatment	No. of patients	Overall Response Rate (%)	Disease Control Rate (%)	Median PFS (months)	Median OS (months)
Herbst RS (2007) <sup>24</sup>	II	Doc/Pem + Pla	41	12.2	39	3.0	8.6
		Doc/Pem + Bev	40	12.5	52.5	4.8	12.6
Heymach JV (2007) <sup>25</sup>	II	Doc + Pla	41	12	56	3.0	13.4
		Doc + Van100	42	26	83	4.7	13.1
		Doc + Van300	44	18	63	4.3	7.9
Chiappori A (2010) <sup>26</sup>	II	Pem + Pla	80	2.6	48.7	3.0	7.4
		Pem + Enz	80	3.9	49.4	3.0	9.6
Herbst RS (2010) <sup>31</sup>	III	Doc + Pla	697	10	55	3.2	9.9
		Doc + Van	694	17	60	4.0	10.3
Schiller JH (2010) <sup>27</sup>	II	Pem	50	4	36	2.7	7.9
		Pem + Mat800	51	16	33	2.3	12.4
		Pem + Mat1600	47	2	34	2.5	5.9
de Boer RH (2011) <sup>32</sup>	III	Pem + Pla	278	8	46	11.9W	10.5
		Pem + Van	256	19	57	17.6W	9.2
Ready N (2011) <sup>28</sup>	II	Doc + Pla	52	2.1	48.9	7.1W	5.9
		Doc + AT101	53	4.3	52.2	7.5W	7.8
Von Pawel J (2011) <sup>29</sup>	II	Pem	83	10.8	51.8	2.9	7.8
		Pem + Erl	76	17.1	55.3	3.2	11.8
		Doc + Pla	457	8.9	54.2	4.1	10.4
Ramlau R (2012) <sup>33</sup>	III	Doc + Afl	456	23.3	61.9	5.2	10.1
		Doc + Pla	44	0	50	2.1	5.2
Jänne PA (2013) <sup>30</sup>	II	Doc + Sel	43	37	81	5.3	9.4
		Doc	127	13	68	3.2	7.4
Ramalingam SS (2013) <sup>36</sup>	III	Doc + Gan	125	19	75	4.5	9.8
		Doc + Pla	659	4.9	40.2	2.7	9.1
Reck M (2013) <sup>37</sup>	III	Doc + Nin	655	2.9	55.2	3.4	10.1
		Pem + Pla	360	8.3	53.3	3.6	12.8
Hanna NH (2013) <sup>35</sup>	III	Pem + Nin	353	9.1	60.9	4.4	12.2
		Doc/Pem	470	6.4	30.6	2.27	7.58
Kim ES (2013) <sup>34</sup>	III	Doc/Pem + Cet	468	10	37.4	2.79	6.74

Doc = doctaxel; Pem = pemetrexed; Pla = placebo; Bev = bevacizumab; Van = vandetanib; Enz = enzastaurin; Mat = matuzumab; Erl = erlotinib; Cet = cetuximab; Afl = aflibercept; Sel = selumetinib; Gan = ganetespib; Nin = nintedanib; W = weeks.

Table 2. Characteristics of studies in the meta-analysis.

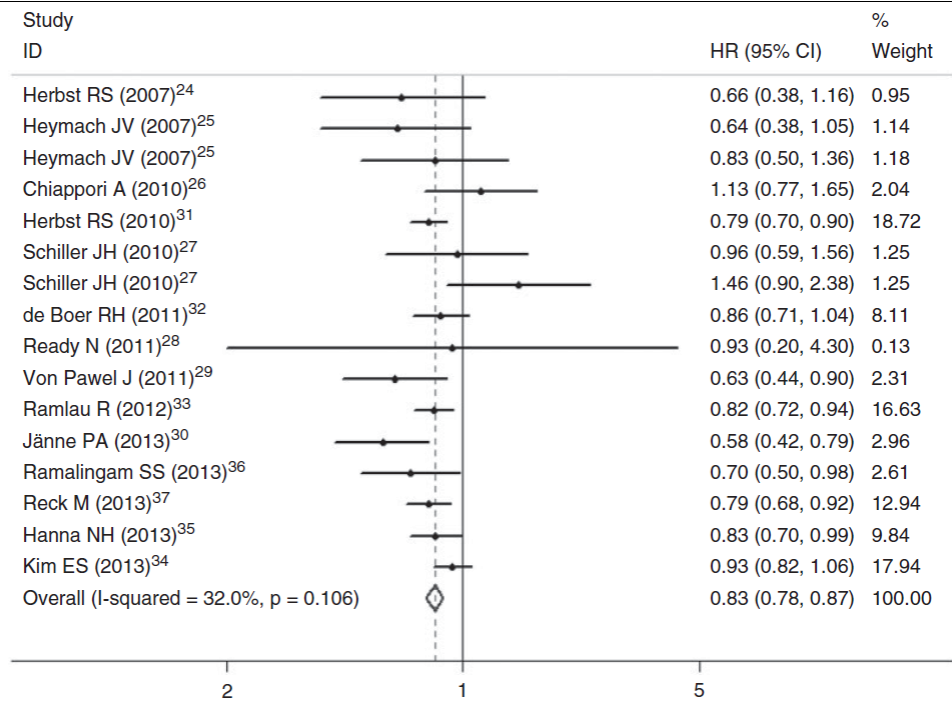
First Author (Year)	Treatment	Targets of Bioagents	Median Age, years	Female Sex (%)	Ever Smokers (%)	Squamous (%)
Herbst RS (2007) <sup>24</sup>	CT		65	39	85.4	0
Heymach JV (2007) <sup>25</sup>	CT + bevacizumab	VEGF	63.5	42.5	85	0
	CT		58	34	90.2	26.8
Chiappori A (2010) <sup>26</sup>	CT + vandetanib	VEGFR/EGFR/RET	61	50	83.3	28.6
	CT	VEGFR/EGFR/RET	66	43	90.9	31.2
Herbst RS (2010) <sup>31</sup>	CT + enzastaurin	PKC/PKB	62.1	32.5	85.9	22.5
	CT		60.7	32.5	85.9	33.8
Schiller JH (2010) <sup>27</sup>	CT + vandetanib	VEGFR/EGFR/RET	59	32	75	23
	CT		59	28	77	27
de Boer RH (2011) <sup>32</sup>	CT + matuzumab	EGFR	61	34	NR	36
	CT + matuzumab	EGFR	62	31	NR	22
Ready N (2011) <sup>28</sup>	CT		63	43	NR	36
	CT + vandetanib	VEGFR/EGFR/RET	60	38	81	22
Von Pawel J (2011) <sup>29</sup>	CT		60	38	78	21
	CT + erlotinib	Bcl-2 family	59.5	25	83	60
Ramlau R (2012) <sup>33</sup>	CT		58	21	75	53
	CT + aflibercept	VEGR	61	NR	NR	0
Jänne PA (2013) <sup>30</sup>	CT		64	NR	NR	0
	CT + selumetinib	MEK1/MEK2	59.6	34.4	NR	0
Ramalingam SS (2013) <sup>36</sup>	CT		59.6	33.1	NR	0
	CT + ganetespi	HSP90	59	53	88	14
Reck M (2013) <sup>37</sup>	CT		60	52	89	7
	CT + nintedanib	VEGFR/PDGFR	60	44	75	0
Hanna NH (2013) <sup>35</sup>	CT		60	44	75	0
	CT + nintedanib	VEGFR/PDGFR	NR	27.3	76.6	42.2
Kim ES (2013) <sup>34</sup>	CT		NR	27.3	74.8	42.7
	CT + cetuximab	EGFR	59	42.2	66.1	0
			60	44.8	69.1	0
			65	40.2	NR	26
			64	43.4	NR	25

CT = chemotherapy; NR = not reported; VEGF = vascular endothelial growth factor; VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor; EGFR = epidermal growth factor receptor; RET = rearranged during transfection; PKC = protein kinase C; PKB = protein kinase B; PDGFR = platelet-derived growth factor receptor; HSP = heat shock protein.



Forest plot of overall survival of patients treated with combination arm versus chemotherapy arm.





Forest plot of progression-free survival of patients treated with combination arm versus chemotherapy arm.

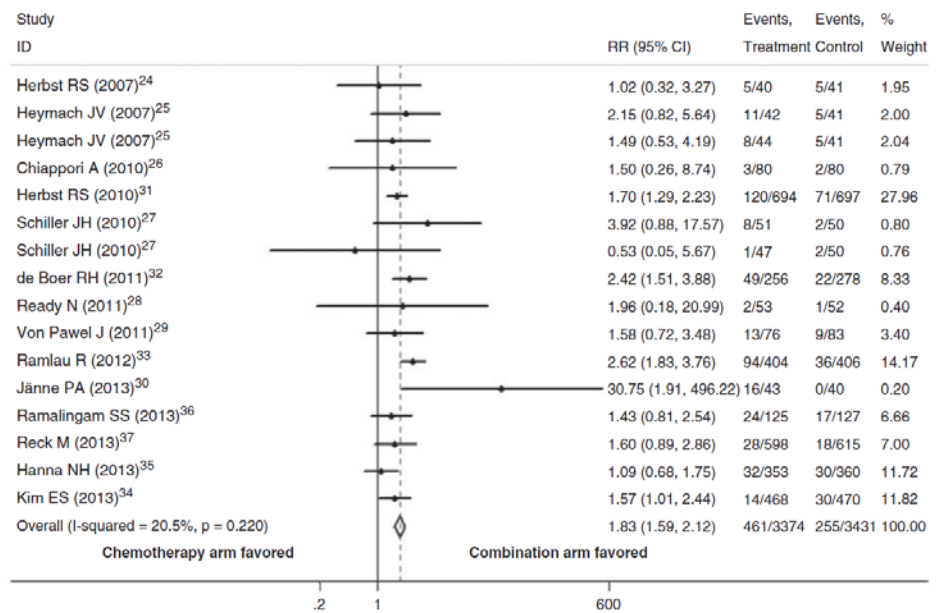


Figure 4. Forest plot of objective response rate of patients treated with chemotherapy arm versus combination arm.

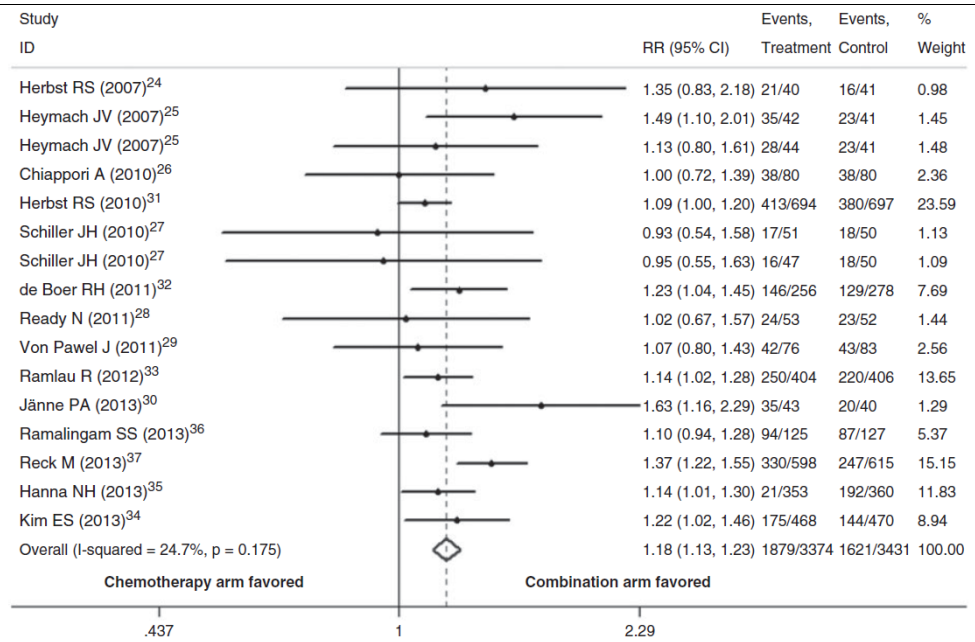
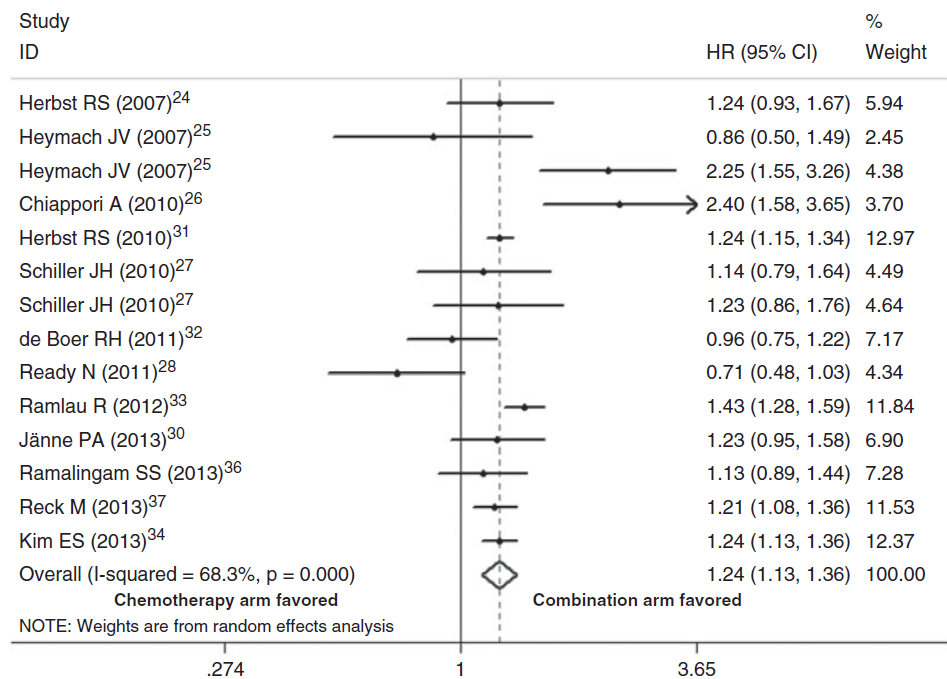


Figure 5. Forest plot of disease control rate of patients treated with chemotherapy arm versus combination arm.



Forest plot of grade 3 or higher toxicity of patients treated with chemotherapy arm versus combination arm.

Table 3. Sub-group analysis for PFS and OS.

Sub-group	No. of trials	PFS	OS
		HR (95% CI)	HR (95% CI)
Phase			
II	7	0.81 (0.65–1.02)	0.85 (0.73–0.99)
III	7	0.83 (0.78–0.88)	0.97 (0.91–1.03)
Chemotherapy			
Docetaxel	8	0.79 (0.74–0.85)	0.96 (0.90–1.03)
Pemetrexed	6	0.92 (0.84–1.00)	0.94 (0.86–1.04)
Targeted agents			
Vandetinib	3	0.80 (0.73–0.89)	0.94 (0.85–1.03)
Nintedanib	2	0.81 (0.72–0.90)	0.96 (0.87–1.07)
Histology			
Squamous	4	0.91 (0.73–1.14)	1.04 (0.91–1.18)
Non-squamous	4	0.83 (0.75–0.91)	0.87 (0.79–0.97)

PFS = Progression free survival, OS = Overall survival, HR = Hazard ratio, CI = Confidence interval

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In the second-line treatment of advanced NSCLC, the combination of targeted therapy and chemotherapy significantly increased response rates and progression-free survival, but did not improve overall survival and was more toxic.

Liang W et al., 2014:

Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations [45]

#### 1. Fragestellung

Several EGFR-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) including erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib are currently available as treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) who harbor EGFR mutations. However, no head to head trials between these TKIs in mutated populations have been reported, which provides room for indirect and integrated comparisons. Thus, in the current study, we sought to provide some useful information about comparison between these four agents through integrating and indirect methods, expecting this message will be helpful for physicians and patients in decision-making.

#### 2. Methodik

- a) pair-wise meta-analyses with a random-effects model to synthesize studies comparing the same pair of treatments
- b) random-effects network within a Bayesian framework using Markov chain Monte Carlo methods (translated binary outcomes of survival analysis and binary outcomes of ORR within studies and specified the relations among the ORs across studies making different comparisons as previously reported

#### Population:

patients with advanced NSCLC that presents activating EGFR mutations

advanced NSCLC: defined as stage III or IV disease that was not feasible to surgical treatment or radiotherapy

**Intervention:**

one TKI (including erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib),  
first-line or second-line

**Komparator:**

- one TKI (including erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib) or
- standard chemotherapy (defined as platinum-based third generation doublets for first-line treatments or pemetrexed/ doctaxel for second-line treatments).

Since the dominant histological type of patients with EGFR mutation was nonsquamous carcinoma in which pemetrexed were proved to yield superior efficacy compared with other third-generation chemotherapy agents, we also included studies that compared pemetrexed-based regimen with pemetrexed-free regimen in order to optimize the network.

**Endpunkte:**

ORR, OS, PFS

**Suchzeitraum:**

Bis 03/2013

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):**

12 (1821)

Nur phase III RCTs

**Qualitätsbewertung der Studien:**

QUORUM and the Cochrane Collaboration guidelines

**Heterogenitätsuntersuchungen:**

inconsistency statistic ( $I^2$ )

**3. Ergebnisdarstellung**

12 phase III RCTs that compared elotinib, gefitinib, icotinib, afatinib or chemotherapy in chemo-naïve or previously treated advanced NSCLC patients

**Table 1.** Characteristics of included studies regarding TKIs.

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

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

## Pooled weighted outcomes

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

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

- pooled ORR and PFS of EGFR-TKIs were significant higher than standard chemotherapy
- TKIs yielded higher 1-year PFS than standard chemotherapy
- No difference in 1- and 2-year OS

## Network Meta-Analyses for Efficacy and Toxicities

erlotinib, gefitinib, icotinib and afatinib shared equivalent efficacy in all outcome measures by showing no significant differences in ORs while all TKIs were better than chemotherapy (assessment of icotinib was not available neither in comparison of OS data nor in network 2). Coherence between direct and indirect comparisons based on networks was confirmed.

We selected rash and diarrhea, which are the most common TKI-specific toxicities, as the representative of treatment-related toxicities. Patients who received afatinib experienced more severe diarrhea compared with the other three TKIs. In terms of rash, afatinib is significant severer than gefitinib while no other significant difference was observed among the rest comparisons.

Afatinib and erlotinib had significant more grade 3 to 4 diarrhea or diarrhea compare with gefitinib and icotinib.

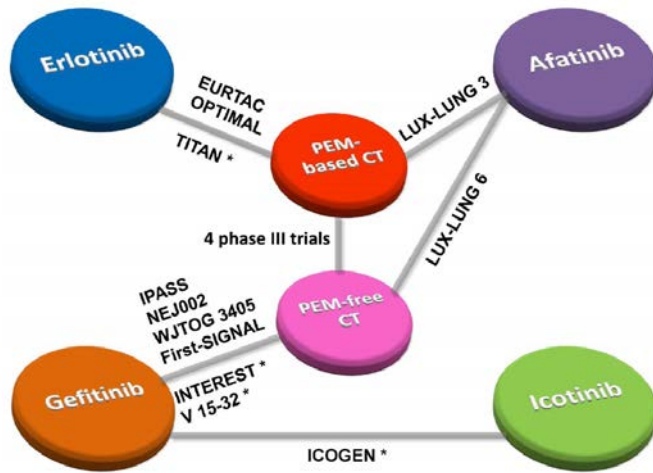


Figure 3. Network established for multiple treatment comparisons. Solid lines between drugs represented the existence of direct comparisons. PEM, pemetrexed; \* Second-line studies

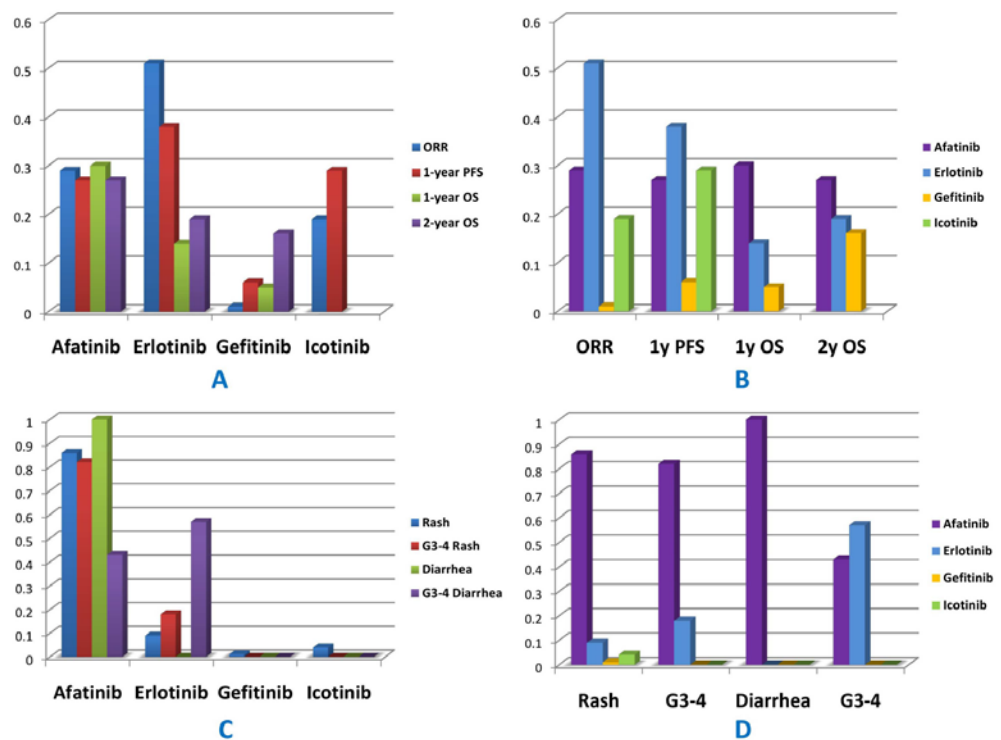


Figure 4. Distribution of probabilities of each agent being ranked the first place based on network 1. A & C were classified by drugs; B & D were classified by outcomes.

Figure 4 was the ranking indicates the probability to be the best treatment, the second best, the third best, and so on, among all the treatment regimens. Agents with greater value in the histogram were associated with greater probabilities for better outcomes.

Based on network 1, the cumulative probabilities of being the most

	<p>efficacious treatments were (ORR, 1-year PFS, 1-year OS, 2-year OS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erlotinib (61%, 38%, 14%, 19%),</li> <li>• gefitinib (1%, 6%, 5%, 16%),</li> <li>• afatinib (29%, 27%, 30%, 27%) and</li> <li>• icotinib (19%, 29%, NA, NA).</li> </ul> <p>According to network 2 (1st-line studies only), the results were (ORR, 1-year PFS, 1-year OS, 2-year OS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erlotinib (61%, 61%, 15%, 19%),</li> <li>• gefitinib (2%, 10%, 7%, 19%),</li> <li>• afatinib (36%, 29%, 30%, 27%),</li> <li>• whereas outcomes of icotinib were not assessable</li> </ul> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>In conclusion, this network meta-analysis indicated that erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib shared equivalent efficacy but presented different efficacy-toxicity pattern for EGFR-mutated patients according to current evidences.</p> <p><b>Limitations:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS data in mutant population of ICOGEN were not available hence we could not evaluate the survival benefits of icotinib</li> <li>• comparisons in terms of OS were unfounded by subsequent treatments</li> <li>• performance of icotinib in first-line setting was not available could not assess some important molecular markers including T790M status in the population which might have effects on the efficacy of TKIs and cause bias</li> <li>• established networks lacked sufficient direct comparisons between TKIs</li> </ul>
<p><b>Lima AB, 2011:</b> Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[46]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>As the results of clinical trials were not completely consistent, and none of them was large enough to accurately interpret the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy, the aim of this meta-analysis was to evaluate and to quantify the effectiveness and safety of bevacizumab in patients with advanced NSCLC.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b></p> <p><b>Intervention:</b></p> <p>Chemotherapy with bevacizumab</p> <p><b>Komparator:</b></p> <p>Chemotherapy without bevacizumab</p> <p><b>Endpunkte:</b></p>

OS, PFS,

**Suchzeitraum:**

Bis 12/2010

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):**

5 (2252) ; nur RCTs with a parallel design

**Qualitätsbewertung der Studien:**

ja, Publication bias: Egger's test

**Heterogenitätsuntersuchungen:**

$I^2$

**3. Ergebnisdarstellung**

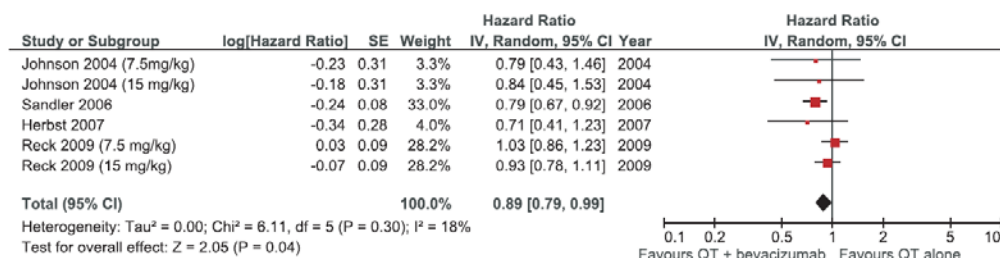
Author/year	Study/arm	Patients enrolled	Setting	Primary endpoint	ECOG 0, 1(%)	Histology	Maintenance of bevacizumab (maximum cycles)	Crossover permitted
Johnson 2004	TP	32	1 <sup>st</sup> line	PFS	93.7	NSCLC	Yes (18)	Yes
	TP+Bev (7.5)	32			96.8			
	TP+Bev (15)	35			88.5			
Sandler 2006	TP	444	1 <sup>st</sup> line	OS	100	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)	No
	TP+Bev (15)	434			100			
Herbst 2007 *	D or P	41	2 <sup>nd</sup> line	PFS	97.6	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)	Yes
	D or P+Bev (15)	40			100			
Reck 2009	GP	347	1 <sup>st</sup> line	PFS	100	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)	No
	GP+Bev (7.5)	345			100			
	GP+Bev (15)	351			100			
Nishio 2009	TP	59	1 <sup>st</sup> line	PFS	NR	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)	NR
	TP+Bev (15)	121						

NR: no report; GP: gemcitabine 1,250 mg/m<sup>2</sup> plus cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup>; TP: paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> plus carboplatin AUC 6; D: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>; P: pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>; Bev (7.5): bevacizumab 7.5 mg/kg; Bev (15): bevacizumab 15 mg/kg.  
 \*Included patients that had progressed after one platinum-based regimen.

all of them using platinum-based chemotherapy regimens

**OS**

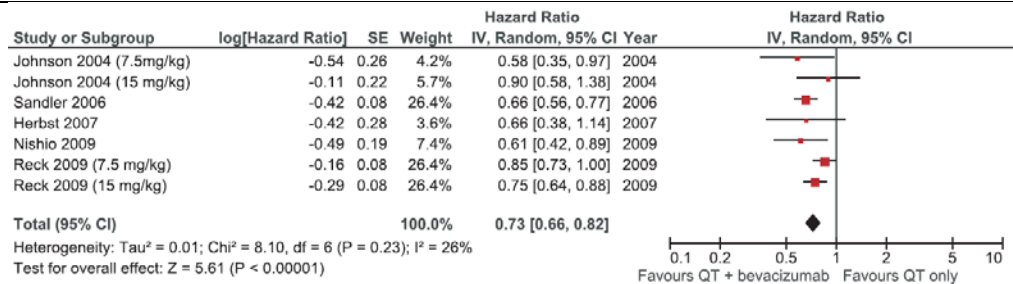
addition of bevacizumab to chemotherapy resulted in a significant longer OS (HR 0.89; 95% CI 0.79 to 0.99; p = 0.04)



**PFS**

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

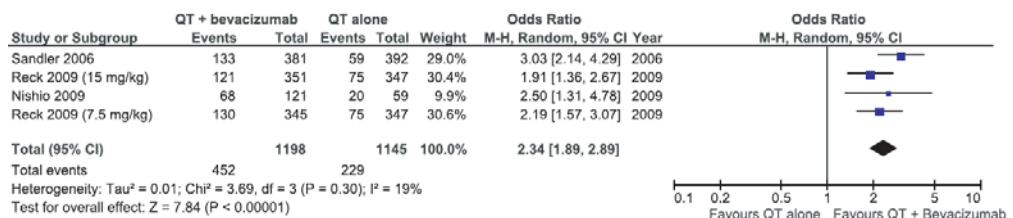




### ORR

addition of bevacizumab to chemotherapy resulted in higher response rates (OR 2.34; 95% CI 1.89 to 2.89; p,0.00001)

high heterogeneity between trials (I<sup>2</sup> =53%; p =0.06)



### Toxicity

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

### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The addition of bevacizumab to chemotherapy in patients with advanced NSCLC prolongs OS, PFS and RR. Considering the toxicities added, and the small absolute benefits found, bevacizumab plus platinum-based chemotherapy can be considered an option in selected patients with advanced NSCLC. However, risks and benefits should be discussed with patients before decision making.

**Mörth C et al., 2014:**

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

#### 1. Fragestellung

The purpose of this study was to compare the efficacy and tolerability of first-line treatment with combination versus single agent chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and performance status (PS) 2.

#### 2. Methodik

##### Population:

advanced NSCLC mit PS 2

##### Intervention:

combination chemotherapy

status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies [47]

**Komparator:**

single agent chemotherapy

**Endpunkte:**

Primär: OS; sekundär: PFS, ORR

**Suchzeitraum:**

Bis 07/213

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):**

12 (1114)

**Qualitätsbewertung der Studien:**

Cochrane's risk of bias tool

**Heterogenitätsuntersuchungen:**

Durchgeführt (I<sup>2</sup>)

**3. Ergebnisdarstellung**

Table 1  
Characteristics of eligible trials.

Author [trial name] (ref)	Study phase	Treatment arms	Dose and schedule of chemotherapy	PS analysis	No of patients	Outcomes
Kosmidis [8]	II	Gemcitabine	1250 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 14, q4w	Dedicated to PS 2	47	OS, PFS, ORR, Toxicity
		Carboplatin-Gemcitabine	3 AUC - 1250 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 14, q4w			
Morabito [CAPP-2] [9]	III	Gemcitabine	1200 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w	Dedicated to PS 2	28	OS, PFS, ORR, Toxicity
		Cisplatin-Gemcitabine	60-1200 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w			
Reynolds [USO-03012] [10]	III	Gemcitabine	1250 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w	Dedicated to PS 2	85	OS, PFS, ORR, Toxicity
		Carboplatin-Gemcitabine	5 AUC - 1000 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w			
Zukin [11]	III	Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> day 1, q3w	Dedicated to PS 2	102	OS, PFS, ORR, Toxicity
		Carboplatin-Pemetrexed	5 AUC - 500 mg/m <sup>2</sup> day 1, q3w			
Comella [SICOG 9909] [14]	III	Gemcitabine	1200 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8 + 15, q4w	Subset analysis	19	ORR
		Paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8 + 15, q4w			
		Gemcitabine-Paclitaxel	1000 mg/m <sup>2</sup> -80 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w			
		Gemcitabine-Vinorelbine	1000 mg/m <sup>2</sup> -25 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w			
Georgoulas [15]	III	Docetaxel	100 mg/m <sup>2</sup> day 1, q2w	Subset analysis	15	OS, ORR
		Cisplatin-Docetaxel	80 mg/m <sup>2</sup> day 2-100 mg/m <sup>2</sup> day 1, q3w			
Hainsworth [16]	III	Docetaxel	36 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8 + 15, q4w	Subset analysis	57	OS
		Docetaxel-Gemcitabine	30 mg/m <sup>2</sup> -800 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8 + 15, q4w			
Le Chevalier [17]	III	Vinorelbine	30 mg/m <sup>2</sup> weekly	Subset analysis	46	OS
		Cisplatin-Vinorelbine	120 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 29 -> q6w, 30 mg/m <sup>2</sup> weekly			
		Cisplatin-Vindesine	120 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 29 -> q6w, 3 mg/m <sup>2</sup> weekly for 6 wk -> q2w			
Lilenbaum [CALGB 9730] [18]	III	Paclitaxel	225 mg/m <sup>2</sup> day 1, q3w	Subset analysis	50	OS, ORR
		Carboplatin-Paclitaxel	6 AUC-225 mg/m <sup>2</sup> day 1, q3w			
Perrone [MILES] [19]	III	Vinorelbine	30 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w	Subset analysis	45	OS, ORR
		Gemcitabine	1200 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w			
Quoix [IFCT-0501] [20]	III	Vinorelbine-Gemcitabine	25-100 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w	Subset analysis	44	OS
		Gemcitabine or Vinorelbine	1150 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w or 25 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w			
Sederholm [21]	III	Carboplatin-Paclitaxel	6 AUC day 1-90 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8 + 15, q4w	Subset analysis	61	OS
		Gemcitabine	1250 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w			
		Carboplatin-Gemcitabine	5 AUC day 1-1250 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w	Subset analysis	20	OS (not adequate data for meta-analysis)

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

no statistical heterogeneity was observed

**OS (11 Studien, 1114 Patienten):**

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

for subgroup difference = 0.009) (Fig. 2)

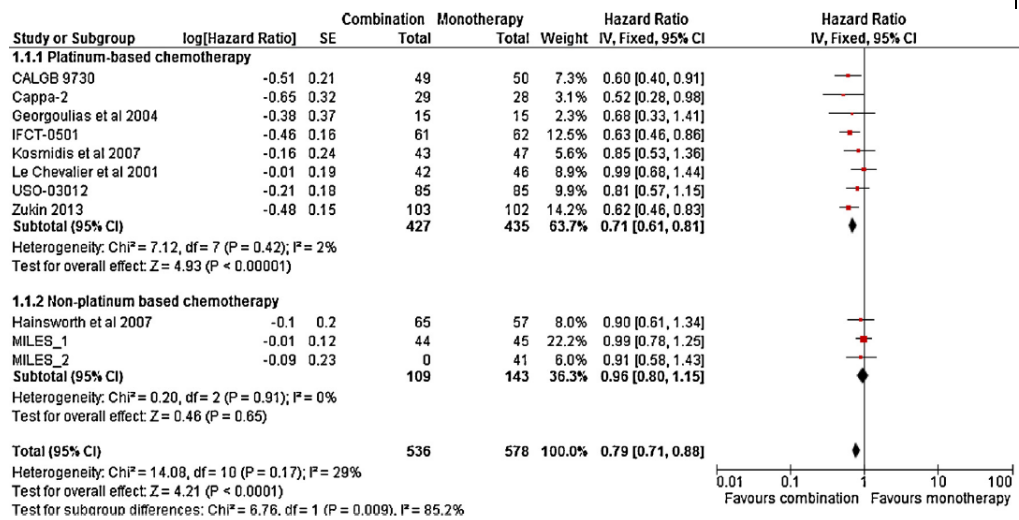


Fig. 2. Forest plot for overall survival (with subgroup analysis based on the administration of platinum-based or non-platinum based chemotherapy in combination arms). The size of the squares indicates the weight of the study. Error bars represent 95% confidence intervals (CIs). The diamond indicates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

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

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

**PFS (5 Studien, 522 Patienten)**

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

**ORR (8 Studien, 822 Patienten)**

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

**grades III and IV toxicity (4 Studien)**

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

**4. Anmerkungen/Fazit der Autoren**

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

	<p>chemotherapy and the final treatment strategy should be individualized</p> <p><b>Limits:</b></p> <p>unable to investigate whether the survival benefit with combination chemotherapy is similar on different histological subtypes of lung cancer</p>
<p><b>NICE, 2013:</b></p> <p>Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation [11]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy currently licensed in Europe and recommended by NICE, for adult patients with locally advanced or metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC).</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population</b> locally advanced or metastatic NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b> chemotherapy drug regimens that are currently licensed in Europe and are recommended by NICE in a monotherapy or in combination, first line</p> <p><b>Komparator:</b> platinum (PLAT) drug</p> <p><b>Endpunkte:</b> Overall survival (OS), OS at 1 and 2 years, progression-free survival (PFS), time to progression (TTP), tumour overall response rate, quality of life (QoL) and adverse events (AEs).</p> <p><b>Methode:</b> Systematisches Review mit Metaanalyse und Netzwerkmetaanalyse</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 1990 bis 2010</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 23 (11 428); nur RCTs und SRs</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>OS</b></p> <p>Among NSCLC patients with squamous disease, there were no statistically significant differences between any of the four chemotherapy regimens (DOC + PLAT, GEM + PLAT, PAX + PLAT, VNB + PLAT) in terms of increasing OS. However, both the direct and indirect evidence suggests a potential non-statistically significant advantage in terms of OS for GEM + PLAT [direct meta-analysis 1: hazard ratio (HR) = 1.08; 95% confidence interval (CI) 0.98 to 1.20] and for DOC + PLAT (direct meta-analysis 1: HR = 0.89; 95% CI 0.78 to 1.00; mixed-treatment comparison 1, HR = 0.92; 95% CI 0.81 to 1.03) compared with VNB + PLAT.</p> <p>Analyses of 1- and 2-year survival support this conclusion. For patients with non-squamous NSCLC there is borderline statistically significant evidence to suggest that PEM + PLAT increases OS compared with GEM + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 0.85; 95% CI 0.73 to 1.00). However, there is no statistically significant evidence to suggest that PEM + PLAT compared with GEM + PLAT increases PFS (mixed-treatment comparison 1, HR = 0.85; 95% CI 0.74 to 0.98). Among patients with EGFR M+ status, OS was not statistically significantly different in those treated with GEF and those receiving PAX + PLAT or in those treated with GEF compared with those</p>

treated with DOC + PLAT.

### **PFS**

There was a statistically significant improvement in PFS among those patients treated with GEF compared with those treated with DOC + PLAT or PAX + PLAT. However, there was significant quantitative heterogeneity between the two trials comparing GEF with PAX + PLAT, which requires further exploration. It remains unknown whether or not the clinical effectiveness of PEM + PLAT is superior to that of GEF monotherapy for patients with non-squamous disease. The relative clinical effectiveness of PEM + PLAT in patients who are EGFR M+ is unknown.

### **QoL (insgesamt 12 Studien)**

Seven trials reported no significant difference in QoL and four trials reported some significant differences between treatment groups. A lack of reporting of QoL data is a feature of the great majority of trials assessing outcomes of treatment for patients with NSCLC. This, despite its relevance to patients and clinicians, is a major shortcoming of lung cancer research. Measuring QoL outcomes in patients with advanced NSCLC is difficult mainly because of the severity of symptoms, the side effects of chemotherapy and early deaths associated with NSCLC. However, the British Thoracic Oncology Group Trial 2 has shown that it is feasible to collect QoL data in patients with performance status (PS) 0–2, stage IIIB/IV NSCLC disease within a clinical trial setting.

A number of instruments/tools that measure QoL were employed in the included trials. The EORTC QLQ-C30 and the lung cancer-specific module QLQ-LC13 were used in five trials, the LCSS by three trials, and the FACT-L32 questionnaire by three trials.

Four reported some significant differences between treatment groups for QoL; however, in one of these trials, 3 results after two cycles of chemotherapy favoured the PAX + CARB arm over the VNB + CIS arm, and results after four cycles favoured the VNB + CIS arm. In one trial, significantly more patients in the GEF group than in the PAX + CARB group had a clinically relevant improvement in QoL, as assessed by scores on the FACT-L questionnaire (odds ratio = 1.34; 95% CI 1.06 to 1.69;  $p = 0.01$ ) and by scores on the Trial Outcome Index (TOI) (which is the sum of the physical well-being, functional well-being and lung cancer subscale scores of FACT-L; odds ratio = 1.78; 95% CI 1.40 to 2.26;  $p < 0.001$ ).

### **AEs**

Across all the chemotherapy arms of the included trials, the most common AEs were neutropenia, anaemia and leucopenia. Rates of haematological AEs were similar for all the chemotherapy drugs with the exception of GEF, which appears to be associated with a significantly lower overall AE rate than some of the other drugs. The trials often varied in the way that AEs were defined, measured and reported.

TABLE 38 Weighted average<sup>a</sup> grade 3–4 AEs of 23 included trials

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

<sup>a</sup> Weighted average – total number of events divided by total number of patients across trial arms.

### Mixed-treatment comparison – direct and indirect comparisons

- Vergleiche für verschiedene Patientengruppen (aus Platzgründen hier nicht dargestellt)

### Squamöse NSCLC

The PLAT-based doublets of DOC, GEM, PAX and VNB had relatively more data points for all outcomes than the newer PEM + PLAT regimen and GEF monotherapy. In general, there was consistency between the results of the direct meta-analyses and the mixed-treatment comparison analyses, and very good consistency across individual trials in the within-group comparisons.

- **OS**

The evidence related to outcomes for patients with squamous disease demonstrates that there are no statistically significant differences in OS between any of the four third-generation chemotherapy treatments (DOC + PLAT, GEM + PLAT, PAX + PLAT or VNB + PLAT). However, both the direct and indirect evidence suggest a potential advantage in terms of OS for GEM + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 1.08; 95% CI 0.98 to 1.20) and for DOC + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 0.89; 95% CI 0.78 to 1.00; mixed treatment comparison 1, HR = 0.92; 95% CI 0.81 to 1.03) compared with VNB + PLAT, although this advantage is not statistically significant. Analyses of 1- and 2-year survival support this conclusion.

- **PFS**

Only seven trials were included in the PFS analysis and the majority of these trials used slightly different definitions of PFS. There was no evidence of any significant difference in PFS for GEM + PLAT compared with VNB + PLAT. There was insufficient evidence to conclude whether or not there were any statistically significant differences in PFS between the other third-generation chemotherapy comparators.

	<p><b>EGFR-positive</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> For patients with EGFR M+ status, there is no statistically significant difference in OS between GEF compared with PAX + PLAT and between GEF compared with DOC + PLAT. There is evidence of a statistically significant improvement in PFS with GEF compared with DOC + PLAT.</li> <li>• <b>PFS</b> Although there is also evidence of a statistically significant improvement in PFS with GEF compared with PAX + PLAT the significant heterogeneity between trials means the PFS results should be viewed with caution.</li> </ul> <p><b>4. Anmerkungen/ Fazit der Autoren</b></p> <p>The mix of patient population is now expected to be taken into consideration at the time of trial design as demonstrated in the PEM and GEF trials. Making comparisons across the six available first-line chemotherapy treatments is therefore limited by the comparability of the treatment populations in the published trials.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• there were few trials with fully reported methods and the definitions of the health outcomes used often differed between trials</li> <li>• very few trials reported QoL data; AEs from the different trials were difficult to compare; QoL: variety of instruments/tools</li> <li>• CARB and CIS were treated as being similarly effective in the clinical analyses; and owing to the large volumes of data available for patients with lung cancer,</li> <li>• the methods employed in the review do not always match the methods stated in the original protocol</li> </ul>
<p><b>NIHR, 2011:</b></p> <p>Clinical and cost effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. Health, Technology Assessment</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line <b>chemotherapy</b> currently licensed in Europe and recommended by NICE, for adult patients with locally advanced or metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC).</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Chemotherapy-naive adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b> Any first-line chemotherapy treatment currently licensed in Europe and approved by NICE including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PLAT-based chemotherapy (CARB or CIS) in combination with DOC, GEM, PAX or VNB</li> <li>• PEM + CIS</li> <li>• Single-agent therapy – GEF</li> </ul> <p><b>Komparator:</b> Any first-line chemotherapy treatment currently licensed in Europe and approved by NICE for the first-line treatment of patients with locally</p>

[30]

advanced and metastatic NSCLC

**Endpunkt:**

OS, PFS, TTP, ORR, AE, HRQoL

**Methode:**

Systematic review an meta-analysis of RCTs and systematic reviews

**Suchzeitraum:** 2000-2009

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten**

(Gesamt): 23 RCTs (n=11.428)

**3. Ergebnisdarstellung**

Non-small cell lung cancer patients with squamous disease (18 RCTs, 7.382 patients):

**Overall survival:** Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen:

- Gemcitabine plus platinum compared with paclitaxel plus platinum
- Gemcitabine plus platinum compared with docetaxel plus platinum
- Vinorelbine plus platinum compared with paclitaxel plus platinum
- Vinorelbine plus platinum compared with docetaxel plus platinum
- Paclitaxel plus platinum compared with docetaxel plus platinum

**PFS:** statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:

- Vinorelbine plus platinum compared with paclitaxel plus platinum (1 RCT, 140 patients): statistically significant suggesting an advantage for VNB + CIS (HR = 1.52; 95% CI 1.06 to 2.17)

kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:

- Gemcitabine plus platinum compared with vinorelbine plus platinum
- Gemcitabine plus platinum compared with paclitaxel plus platinum
- Gemcitabine plus platinum compared with docetaxel plus platinum
- Vinorelbine plus platinum compared with docetaxel plus platinum

Population 2: non-small cell lung cancer patients with non-squamous disease (20 RCTs, 9553 patients).

**Overall survival:** Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen:

- Gemcitabine plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Vinorelbine plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Paclitaxel plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Docetaxel plus platinum compared with pemetrexed plus platinum

**PFS:** kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:

- Gemcitabine plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Vinorelbine plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Paclitaxel plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Docetaxel plus platinum compared with pemetrexed plus platinum



	<p><u>Epidermal growth factor receptor mutation-positive population.</u></p> <p><b>Overall survival:</b> Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel plus platinum compared with gefitinib</li> <li>• Docetaxel plus platinum compared with gefitinib</li> <li>• Paclitaxel plus platinum compared with docetaxel plus platinum</li> </ul> <p><b>PFS:</b> statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel plus platinum compared with gefitinib (2 RCTs, 491 patients) (HR = 0.38; 95% CI 0.24 to 0.60, I<sup>2</sup>=78,8%)</li> <li>• Docetaxel plus platinum compared with gefitinib (1 RCT, HR = 0.49; 95% CI 0.33 to 0.73)</li> </ul> <p>kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel plus platinum compared with docetaxel plus platinum</li> </ul> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Overall, the quality of the included RCTs was poorer than expected – there were few trials with fully reported methods and the definitions of the health outcomes used often differed between trials. In addition, it is generally agreed that RCTs typically include patients who are generally fitter and younger than patients receiving treatment in routine clinical practice and that outcomes from RCTs are not always of the same magnitude as those gained from routine care. Caution is therefore required when interpreting and comparing the results of these trials, in particular the results generated through meta-analysis and mixed-treatment comparison.</p> <p>The evidence related to outcomes for patients with squamous disease demonstrates that there are no statistically significant differences in OS between any of the four third-generation chemotherapy treatments (DOC + PLAT, GEM + PLAT, PAX + PLAT or VNB + PLAT). However, both the direct and indirect evidence suggest a potential advantage in terms of OS for GEM + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 1.08; 95% CI 0.98 to 1.20) and for DOC + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 0.89; 95% CI 0.78 to 1.00; mixedtreatment comparison 1, HR = 0.92; 95% CI 0.81 to 1.03) compared with VNB + PLAT, although this advantage is not statistically significant. Analyses of 1- and 2-year survival support this conclusion.</p>
<p><b>Ouyang PY et al., 2013:</b></p> <p>Combination of EGFR-TKIs and Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>Controversy continues regarding the role of the addition of EGFR–TKIs in patients receiving chemotherapy. Therefore, we conducted this meta-analysis to comprehensively estimate the treatment effect of the combined regimen on PFS and overall survival (OS) based on characteristics of patients.</p> <p><b>2. Methodik</b></p>

NSCLC: A  
Meta-Analysis  
[54]

**Population:**

chemotherapy-naïve patients with advanced NSCLC

**Intervention:**

Chemotherapy, first-line treatment

**Komparator:**

EGFR-TKI monotherapy or the combined regimen of EGFR-TKI and chemotherapy

**Endpunkte:**

PFS, OS

**Suchzeitraum:**

Nur: prospective randomized controlled trials (phase II or III)

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):**

8 (4585)

**Qualitätsbewertung der Studien:**

examined the randomization procedure, estimation of sample size, blinding, loss to follow-up, dropout and if the intention-to-treat analysis

**Heterogenitätsuntersuchungen:**

Chi-square test and I<sup>2</sup> statistic

Publication bias: Begg's test and Egger's test

**3. Ergebnisdarstellung**

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

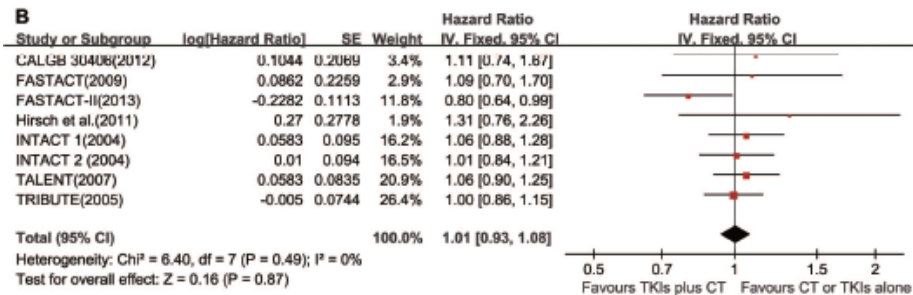
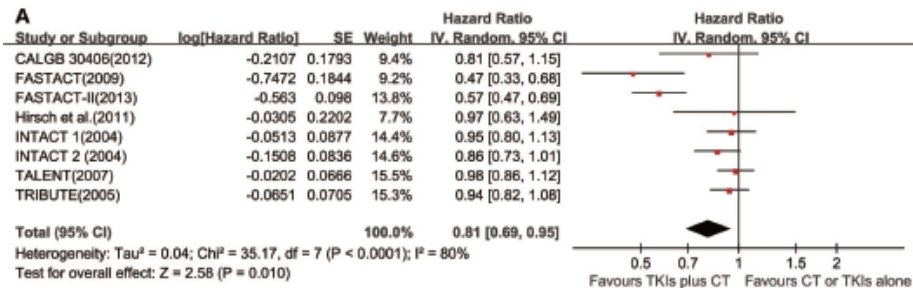
Trials (year)	TKIs	chemotherapy (dose*cycles)	Patients analyzed	Median age (range)	Female	Race (% Asian)	Never/light smoker	EGFR mutation positive
FASTACT(2009) [13]	E <sup>†</sup>	DDP(75 mg/m <sup>2</sup> /d1)/CBP(AUC=5,d1)+GEM1250(mg/m <sup>2</sup> ,d1,8)q4w <sup>6</sup>	76vs78	57.5(53-79) vs57.0(27-79)	22vs24	93vs95	24vs28	2vs5
FASTACT-II (2013) [14]	E <sup>†</sup>	DDP(75 mg/m <sup>2</sup> /d1)/CBP(AUC=5,d1)+GEM1250(mg/m <sup>2</sup> ,d1,8)q4w <sup>6</sup>	226vs225	59.0(31-96)vs57.3(37-88)	94vs85	100vs100	112vs107	49vs48
INTACT 1(2004) [7] [17]	G <sup>‡</sup>	DDP(80 mg/m <sup>2</sup> /d1)+GEM1250 mg/m <sup>2</sup> d1,8)q3w <sup>6</sup>	365vs363	59(34-83)vs61(33-81)	85vs101	16vs0.8	NA	23vs9 <sup>§</sup>
INTACT 2(2004) [8] [17]	G <sup>‡</sup>	CBP(AUC=6)+TAX(225 mg/m <sup>2</sup> )q3w <sup>6</sup>	345vs345	61(27-86)vs63(31-85)	146vs133	NA	NA	NA
TALENT(2007) [9]	E	DDP(80 mg/m <sup>2</sup> /d1)+GEM1250 mg/m <sup>2</sup> d1,8)q3w <sup>6</sup>	580vs579	61(26-82)vs60(28-84)	125vs142	3vs4	8vs10	NA
TRIBUTE(2005) [10] [18]	E	CBP(AUC=6)+TAX(200 mg/m <sup>2</sup> )q3w <sup>6</sup>	539vs540	63(24-84)vs63(26-84)	217vs207	3.9vs2.4	72vs44	15vs14
CALGB30406(2012) [12]	E	CBP(AUC=6)+TAX(200 mg/m <sup>2</sup> )q3w <sup>6</sup>	100vs81	60(34-81)vs58(32-78)	58vs49	8vs6	100vs81	33vs33
Hirsch et al.2011 [11]	E	CBP(AUC=6)+TAX(200 mg/m <sup>2</sup> )q3w <sup>4</sup>	71vs72	NA	31vs44	6vs12	NA	6vs9

Note: TKIs = tyrosine kinase inhibitors, PS = performance status, E = erlotinib, G = gefitinib, DDP = cisplatin, CBP = carboplatin, AUC = area under the curve, GEM = gemcitabine, q4w = every four weeks, vs = the combined regimen versus chemotherapy or TKIs monotherapy, NA = not available, TAX = paclitaxel.  
<sup>†</sup>Sequential administration of erlotinib following gemcitabine/platinum chemotherapy, rather than concurrent administration as the other trials.  
<sup>‡</sup>Only included patients treated with gefitinib 250 mg/d.  
<sup>§</sup>Data from trials INTACT 1 and 2 together.  
 doi:10.1371/journal.pone.0079000.t001

**Unselected Patients (4 Studien)**

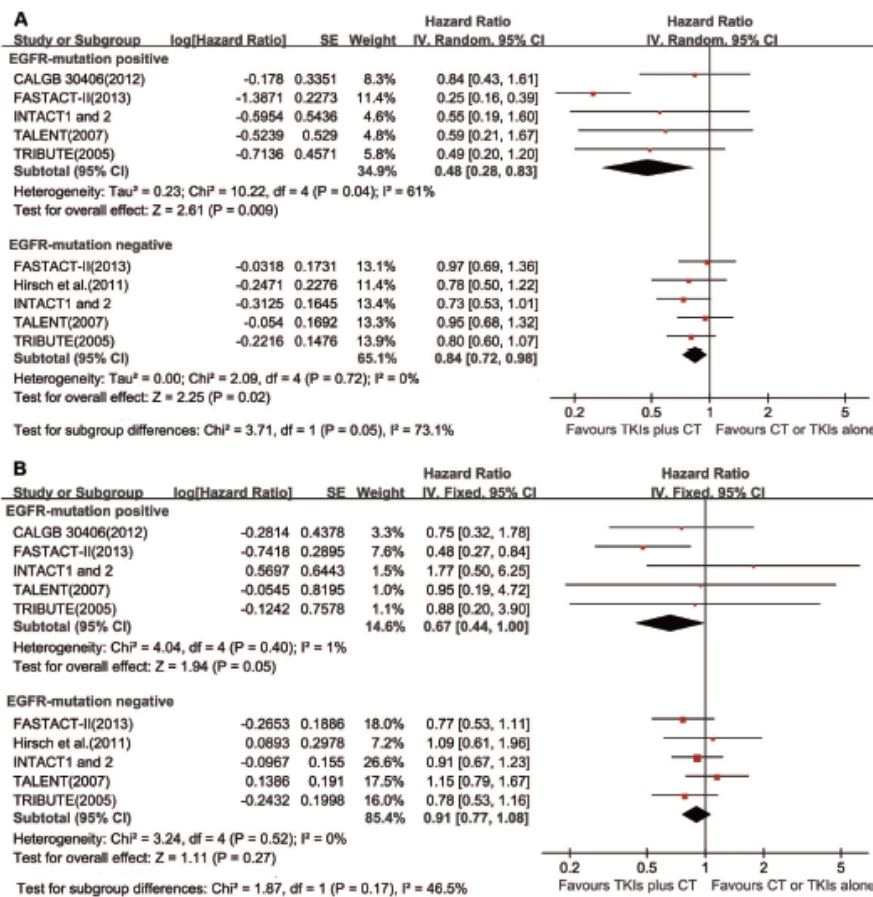
- **PFS:** Significant PFS benefit was observed from the combined regimen of TKIs and chemotherapy (HR= 0.81, 95% CI 0.69–0.95, P = 0.01; Figure 2a) based on random-effects model, due to significant heterogeneity (Chi<sup>2</sup> = 35.17, P<0.001; I<sup>2</sup> = 80%).
- **OS:** no evidence of improvement in OS with the combined regimen (HR= 1.01, 95% CI 0.93–1.08, P = 0.87, fixed-effects model)

Figure 2. Forest plots in unselected patients. Figure 2. Forest plots in unselected patients.



#### **Selected Patients by EGFR-Mutation Status (4 Studien)**

- **PFS:** combined regimen was superior over chemotherapy or TKIs monotherapy with a significant improvement in PFS (HR= 0.48, 95% CI 0.28–0.83, P = 0.009); combined regimen also showed significant PFS benefit in the EGFR-mutation negative cohort, compared with chemotherapy or TKIs monotherapy (HR =0.84, 95% CI 0.72–0.98, p= 0.02)
- **OS:** combined regimen marginally enhanced OS of EGFR-mutation positive patients (HR =0.67, 95% CI 0.44–1.00, P = 0.05), but not EGFR-mutation negative patients (HR =0.91, 95% CI 0.77–1.08, p= 0.27)



#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

**Pan G et al., 2013:**

Comparison of the efficacy and safety of single-agent erlotinib and doublet molecular targeted agents based

#### 1. Fragestellung

This study aims to assess the efficacy and safety of doublet targeted agents based on erlotinib in patients with advanced NSCLC.

#### 2. Methodik

##### **Population:**

Adult patients with advanced NSCLC

##### **Intervention:**

doublets (erlotinib plus another targeted drugs)

on erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis [55]

**Komparator:**

erlotinib

**Endpunkte:**

OS, ORR, DCR (disease control rate), side effects

**Suchzeitraum:**

Bis 11/2012, nur RCTs

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):**

5 (2100 Patienten)

**Qualitätsbewertung der Studien:**

k.A.

**Heterogenitätsuntersuchungen:**

$I^2$

**3. Ergebnisdarstellung**

mean age 63; 1,224 men and 876 women; 118 stage IIIB and 1,180 stage IV; 441 squamous cell cancers, 1,287 adenocarcinomas, and 372 other pathological types

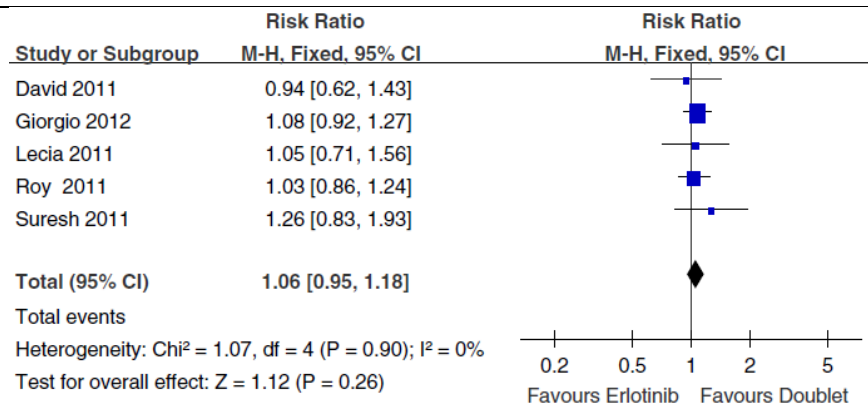
Table 1 Main characteristics of the five studies included in the meta-analysis

	No. of male/ female	Median age (years)	ECOG PS score	Stage IIIB/IV	Histology type SCC, AC	Smoking history (Y/N)	No. of prior chemotherapy regimens	Treatment schedule	Objective response rate	Disease control rate	1-year overall survival rate
David 2011	166 88/78	65	48 (0) 90 (1) 23 (2) 5 (unknown)	ND	SCC 50 Others 116	139/27		Erlotinib (150 mg daily) + sorafenib (400 mg twice daily) vs erlotinib + placebo	9/111	60/111	40/111
Gioglio 2012	960 581/379	61	359 (0) 598 (1)	74/886	SCC 270 AC 506 Others 184	774/186	680 (1) 269 (2) 11 (≥3)	Erlotinib (150 mg daily) + sunitinib (37.5 mg daily) vs erlotinib + placebo	51/480	206/480	192/480
Lecia 2011	167 100/67	63	40 (0) 126 (1) 1 (unknown)	19/148	SCC 50 AC 101 Others 16	132/35		Erlotinib (150 mg daily) + tivantinib (360 mg twice daily) vs erlotinib + placebo	8/84	22/84	32/84
Roy 2011	636 341/295	65	250 (0) 342 (1) 43 (2)	ND	SCC 28 AC 477 Others 131	569/67	ND	Erlotinib (150 mg daily) + bevacizumab (15 mg/kg iv) vs erlotinib + placebo	38/319	136/319	134/319
Suresh 2011	171 114/57	62	ND	25/146	SCC 43 AC 87 Others 41	149/22		Erlotinib (150 mg/day, daily) + R1507 (9 mg/kg/wk or 16 mg/kg every 3 weeks iv) vs erlotinib + placebo	9/114	60/114	48/114
									5/57	28/57	19/57

Effects: fixed effect models

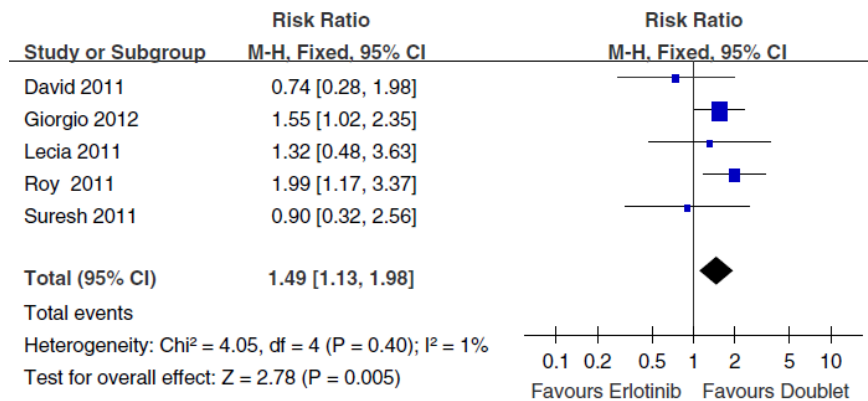
**OS**

One-year OS did not significantly improve with doublets compared with single erlotinib (HR 1.06, 95 % CI 0.95–1.18, p=0.26; fixed effect model)



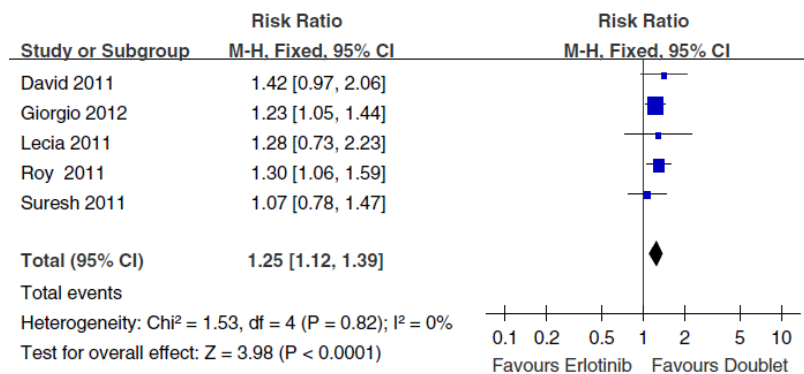
### ORR

ORR were significantly superior with doublets (HR 1.49, 95%CI 1.13–1.98,  $p < 0.05$ ;



### DCR (disease control rate)

and HR 1.25, 95%CI 1.12–1.39,  $p < 0.05$ )



### Side effects/ AEs

All grades of the most frequent side effects such as rash, anemia, diarrhea, anorexia, and fatigue were similar for two groups (HR 1.25, 95 % CI 0.99–1.58; 0.98, 95 % CI 0.78–1.24; 1.43, 95%CI 0.97–2.11; 1.18, 95%CI 0.84–1.65; 1.23, 95 % CI 0.86–1.77, respectively; random effect model). The grade  $\geq 3$  toxicity was not significantly different (HR 1.40, 95 % CI 0.97–2.01; random effect model). Some adverse events (e.g., alopecia, dyspnea, dry skin, hypertension, bleeding complications, stomatitis, interstitial lung disease, and thrombocytopenia) could not be analyzed precisely due to their

	<p>low incidence.</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>The results of this systematic review suggest that patients with advanced NSCLC might benefit from doublet-targeted therapy based on erlotinib compared to erlotinib alone. However, an individual patient data systematic review and meta-analysis are needed to give us a more reliable assessment of the size of benefits and to explore whether doublet therapy may be more or less effective for particular types of patients.</p>
<p><b>Perez-Moreno MA et al., 2014:</b></p> <p>Systematic review of efficacy and safety of pemetrexed in non-small-cell-lung cancer [56]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>to evaluate the efficacy and safety of pemetrexed therapy in adult patients with advanced stage NSCLC. And the specific objectives were to evaluate the efficacy of pemetrexed in NSCLC in each of the approved indications (first-line induction, maintenance and second-line), according to histology (squamous/epidermoid adenocarcinoma or large cell) and to assess safety according to concomitant therapy administered.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> NSCLC, Population: age 18 years or older patients</p> <p><b>Intervention:</b> <i>pemetrexed</i></p> <p><b>Komparator:</b> <i>Other available therapies</i></p> <p><b>Endpunkte:</b> Nicht vorab spezifiziert</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 04/ 2004 is 04/ 2012</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 5 (3541), nur RCTs</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> specific assessment scales, Critical Appraisal Skills Program (CASP) adapted for CASP Spain</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b></p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p>Eingeschlossene RCTs in Metaanalyse: nur first line, Studienqualität moderate bis high</p> <p>In first-line induction, treatment with pemetrexed associated with a platinum was similar in terms of efficacy to other alternative</p>

chemotherapy regimens, except in patients with non-squamous histology, in whom survival was higher in the experimental group. In maintenance treatment, greater efficacy was seen with pemetrexed in patients with nonsquamous histology. In second-line treatment, there were no significant differences in terms of efficacy and safety for pemetrexed treatment versus other chemotherapy options. The most frequent adverse reactions were: hematological, gastrointestinal and neurological. All were significantly less frequent with pemetrexed versus other alternative therapies, except for liver toxicity.

**Table 5** Efficacy results of PMX in NSCLC

Study	Study objective	Efficacy variables								
		OS (months)			PSF (months)			Rate response (%)		
Scagliotti et al. [13]	First-line therapy: induction	Overall population	CP	CG	<i>p</i>	CP	CG	<i>p</i>	CP	<i>p</i>
			10.3	10.3		9.4	10.8	0.05	30.6	28.2 <0.001
		Non-squamous	11.8	10.4	0.005	5.3	4.7			
		Adenocarcinoma	12.6	10.9	0.03					
		Large cell	10.4	6.7	0.03					
Gronberg et al. [15]		Squamous	9.4	10.8	0.05	4.4	5.5			
		OS (months)	CP	CG	<i>p</i>					
		Overall population	7.3	7.0	0.63					
Socinaki et al. [16]		Non-squamous	7.8	7.5	0.77					
		OS (months)	CP	ChD		ChP	ChD		Time to progression (months)	Rate response
Rodrigues-Pereira et al. [17]										
Al-Saleh et al. [22]										

**Table 6** Continuation

Study	Study objective	Efficacy variables									
		OS (months)			PSF (months)			Rate response (%)			
Cisileanu et al. [18]	First-line therapy: maintenance	PMX	Placebo	<i>p</i>	PMX	Placebo	<i>p</i>	PMX	Placebo	<i>p</i>	
		Overall population	13.4	10.6	0.012	4.0	2.0	<0.0001	52	33	<0.0001
		Non-squamous	15.5	10.3	0.02	4.4	1.8	<0.0001	58	33	<0.0001
		Adenocarcinoma	16.8	11.5	0.026	4.6	2.7	<0.0001	61	33	<0.0001
		Large cell	8.4	7.9	0.964	4.5	1.5	0.125	46	33	0.67
		Squamous	9.9	10.8	0.678	2.4	2.5	0.896	35	35	>0.999
Belani et al. [19]											
Paz-Ares et al. [20]		Exitus (%)	Placebo	<i>p</i>	PMX	Placebo	<i>p</i>	PMX	Placebo	<i>p</i>	
			79	>0.01	4.1	2.6	<0.001	0	0	NE	
Hanna et al. [21]	Second line therapy										

Ch carboplatin, CP cisplatin/pemetrexed, CG cisplatin/gemcitabine, ChP carboplatin/pemetrexed, ChG carboplatin/gemcitabine, ChD carboplatin/docetaxel, PMX pemetrexed, DoR response duration, QoL quality of life, OS Overall survival, PFS survival progression free, pHRp Hazard ratio, R response, SWT survival without toxicity

\* Patients with Complete response + Partial response + stable disease

\* Disease control (6 weeks)

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Due to the high degree of uncertainty as to its efficacy in certain subgroups of patients, including conflicting data; to its recent incorporation, and therefore lack of safety data in the medium and long term, and the high budgetary impact of its incorporation into health



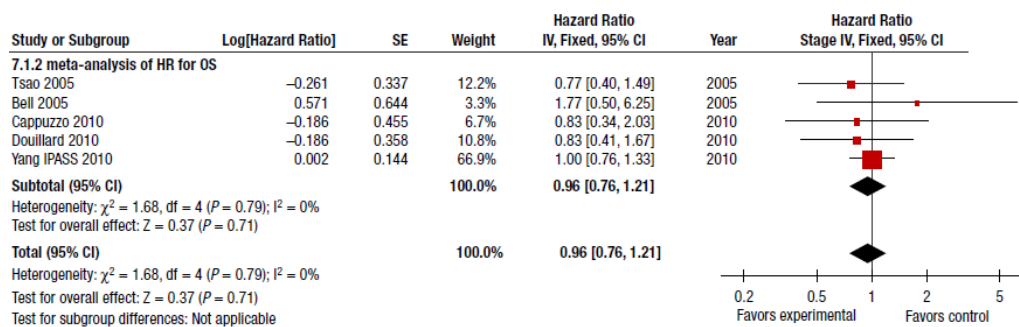
	<p>systems, it seems reasonable to optimize its use, identifying those patients who may benefit most.</p>
<p><b>Petrelli et al., 2012:</b> Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized trials [57]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> To evaluate the benefit of <b>EGFR TKIs</b> in EGFR-mutated NSCLCs. Eligible studies included published randomized controlled trials in which erlotinib or gefitinib (alone or with chemotherapy) were compared with standard therapy</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC und EGFR-Mutation, die entweder in der Erstlinie oder in späteren Behandlungslinien mit Erlotinib oder Gefitinib behandelt wurden</p> <p><b>Intervention:</b> TKIs (allein oder + Chemotherapie)</p> <p><b>Komparator:</b> Chemotherapie ohne TKI</p> <p><b>Endpunkt:</b> OS, PFS, ORR</p> <p><b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> bis 2011</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 13 (n= 10 433)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b> 8 first line trials</p>

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

Study author-year (ref.)	Trial N° enrolled pts PS 0-1/ median age	ADK Histology (%)	Treatment arms	Crossover to TKI (%)	EGFR mut screened pts	tot. EGFR mut. pts exp + control arms N° (%)	% EGFR mut. 19-21	Response rate % exp/control RR (p)	PFS mo (exp/control) HR (p)	OS mo (exp/control) HR (p)
Mok TS-2009 (19) Yang CH-2010 (28)	IPASS 1217 90%/57	96,3%	A: Gefitinib 250 mg/day B: CBDCA AUC 5-6 + Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> BSA	39,5%	437	261 (59,7%)	96,1%	71,2%/47,3% RR 1.51 (p<0.001)	9.5/6.3 HR 0.48 (p<0.001)	mo N.A. HR 1.002 (p=0.990)
Maemondo M-2010 (22)	228 96,7%/63	93,4%	A: Gefitinib 250 mg/day B: CBDCA AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> BSA	94,6%	228 (all enrolled pts)	228 (100%)	93,8%	73,7%/30,7% RR 2.4 (p< 0.001)	10.8/5.4 HR 0.3 (p<0.001)	30.5/23.6 HR N.A. (p=0.31)
Douillard JY-2010 (23)	INTEREST 1466 88,4%/60,5	56,6%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> BSA (2 <sup>nd</sup> line)	37%	297	44 (15%)	86%	42,1%/21,1% RR 2 (p=0.04)	7/4.1 HR 0.16 (p=0.001)	14,2/16,6 HR 0.83 (p=0.59)
Mitsudomi T-2010 (24)	WJTOG3405 172 100%/64	83,5%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> BSA- CDDP 80 mg/m <sup>2</sup> BSA	59,3%	172 (all enrolled pts)	172 (100%)	100%	62,1%/32,2% RR 1.93 (n=117 with measurable disease) (p<0.0001)	9,2/6.3 HR 0.469 (p<0.0001)	N.A.
Cappuzzo F-2010 (25)	SATURN 889 100%/60	45,3%	A: Erlotinib 150 mg/day B: Placebo	67%	518	58 (11,1%)	84,4%	N.A.	mo N.A. HR 0.10 (p< 0.0001)	mo N.A. HR 0.83 (p=0.6810)
Tsao MS-2005 (26)	BR.21 731 66%/61	50%	A: Erlotinib 150 mg/day B: Placebo	7,4%	177	40 (22,6%)	80%	N.A.	N.A.	mo N.A. HR 0.77 (p=0.54)
Bell DW-2005 (27)	INTACT 1 2130 90%/60,6	52,3%	A: CDDP 80 mg/m <sup>2</sup> BSA + GEM 1250 mg/m <sup>2</sup> BSA +/- Gefitinib 250 mg/day B: CBDCA AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> BSA +/- Gefitinib 500 mg/day	N.A.	312	32 (10%)	67,5%	72%/40% RR 1.81 (p=0,3)	6,7/4.5 HR 0.4 (p=N.A.)	mo N.A. HR 1.77 (p=N.A.)
Zhou C-2010 (29)	OPTIMAL 165 N.A./N.A.	87%	A: CBDCA AUC 5-GEM 1000 mg/m <sup>2</sup> BSA B: Erlotinib 150 mg/day	N.A.	165 (all enrolled pts)	165 (100%)	91%	83%/36% RR 2.3 (p 0,0000)	13,1/4.6 HR 0.16 (p< 0.0001)	N.A.
Kris MG-2009 (31)	ISEL 1692 66,5%/61,8	45%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Placebo (pretreated)	3%	215	26 (12%)	82%	37,5%/0% RR N.A.	10,8/3,8 HR N.A.	N.A.
Maruyama R-2008 (46) Kris MG-2009 (31)	V 15-32 490 95,7%/56% <64y	77,7%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> BSA (2 <sup>nd</sup> line)	53%	57	31 (54,4%)	96%	66,7%/45,4% RR N.A.	7,5/9,0 HR N.A.	N.A.
Eberhard DA-2005 (33)	TRIBUTE 1079 99,9%/62,6	61%	A: CBDCA AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> BSA + Erlotinib 150 mg/day B: CBDCA AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> BSA + Placebo	N.A.	228	29 (12,7%)	86,2%	53%/21% RR 2.5 (p=0,13)	N.A.	mo N.A. HR N.A. (p=0.96)
Rosell R (45)	EURTAC 174/ 86%/ 66	N.A.	A: erlotinib 150 mg/day B: cisplatinum-based doublets	N.A.	1,227	174 (14,1%)	100%	58%/15% RR 3.89 (p=N.A.)	5,2/9,7 HR 0.37 (p<0.0001)	NA for updated analysis

**Response rate** (7 trials, 994 patients, 3 trials erlotinib, 4 trials gefitinib): statistically significant difference in favor of EGFR TKI (RR, 2.09 [1.82, 2.39]; p=0.04; fixed-effects model)

**OS:** Forrest Plot for Hazard Ratio



**4. Anmerkungen/Fazit der Autoren**

In conclusion, NSCLCs harboring EGFR mutations derive greater benefit from erlotinib or gefitinib than from chemotherapy, either in first-line or subsequent lines of therapy. These agents double the chance of an objective response and reduce the risk of progression by about 70 % but do not increase OS.

	<p><b>5. Hinweise durch FB Med</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Beschreibung zur Evaluation der Qualität der eingeschlossenen Studien.</li> <li>• Daten zu OS und PFS liegen für first und second line nicht getrennt vor.</li> </ul>
<p><b>Petrelli F et al., 2013:</b> Platinum rechallenge in patients with advanced NSCLC: A pooled analysis [58]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>This systematic analysis is the first review aiming to assess the clinical efficacy of platinum-doublet re-challenge, by using data pooled from clinical studies that enrolled patients with relapsed NSCLC after the first-line (platinum-based) failure.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> patients with advanced NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b> second-line, platinum-based doublets, containing PEM or TAX agents</p> <p><b>Endpunkte:</b> OS or PFS and RR</p> <p><b>Studiendesign:</b> prospective clinical trials, minimum of 10 patients</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> between 1998 and 2012</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b> Studies published in a language other than English or that included less than 90% of patients pre-treated with platinum-based first-line doublets were excluded.</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 11 (n = 607)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><u>Therapielinie:</u> Zweitlinie: (n = 364), Drittlinie oder mehr: n = 243 (40 %)</p> <p><u>Studiendesign:</u> 5 phase II trials, 3 prospective series, 1 prospective study, 2 retrospective analysis</p> <p><u>Therapieschemen:</u> Carboplatin/PEM, Carboplatin/Gemcitabin oder PEM, platinbasiert/PEM, Cisplatin/DOC, Carboplatin/Paclitaxel, Cisplatin/Paclitaxel</p> <p>Time to progression (1<sup>st</sup> line):</p>

0,8 – 13,7 month or 21,9 % -78,8 % > 6 month

**Zweitlinientherapie-Studien - Ergebnisdarstellung**

Response Rate (range) 15 – 40 %

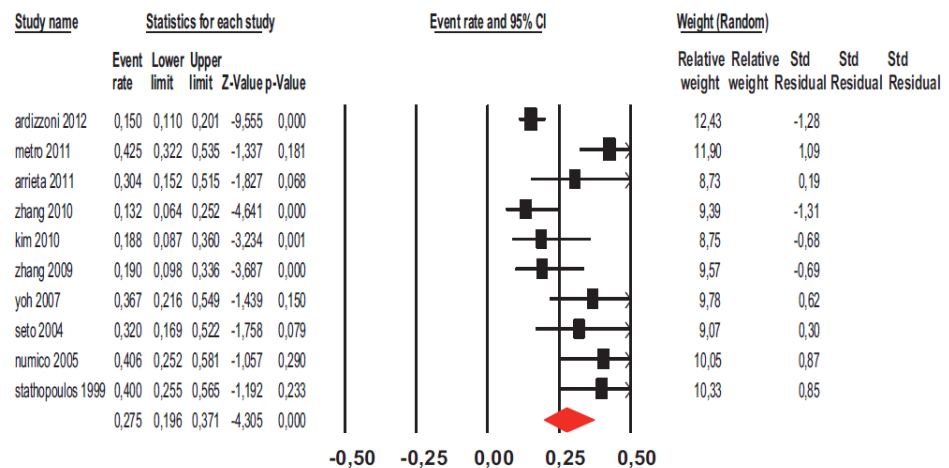
PFS (range): 3,2 – 6,4 month

OS (range): 8,5 – 12,5 month

Ergebnisdarstellung (**gesamt**):

**ORR**

with platinum-combinations was 27,5 %, with 22 % in (in all histologies) for patients treated with PEM-based doublets (range: 13,4 % – 34,1 %) and 37,8 % (range: 29,7 % – 46,7 %) for TAX-based doublets (p < 0,0001).



**PFS**

overall median PFS and survival time following second-line therapy were 3,9 (range 2,3 – 6,43) and 8,7 (range 8 – 17,4) months with weighted median PFS/OS of 3,9/8,7 months for PEM- and 5,3/8,5 months for TAXs-doublets (p < 0,0001 for PFS).

**Sensitivity testing:**

The median weighted PFS and OS were 3.9 and 8.7 for second-line trials and 5.8 and 10 months for trials that included patients treated both as second-line and beyond.

**4. Anmerkungen/Fazit der Autoren**

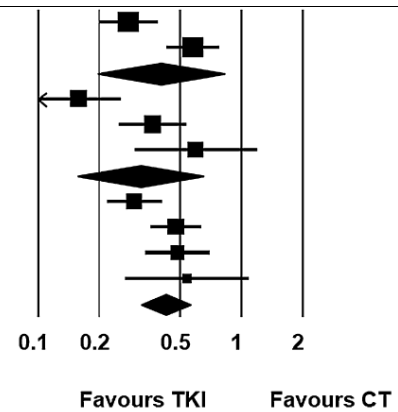
With the limitations of small and not randomised trials included, this pooled analysis shows that NSCLC patients who relapsed after a first-line platinum-based chemotherapy obtain a tumour response of 27% from a platinum rechallenge containing PEM or TAXs. Response rate and median PFS appear better with TAXs-than with PEM-doublets.

**5. Hinweise durch FB Med:**

- no quality assessment of studies

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• using a random-effect model, heterogeneity not further mentioned</li> <li>• inclusion criteria for study design do not match with included studies</li> <li>• only two thirds had adenocarcinoma</li> <li>• no significant publication bias detected</li> </ul>
<p><b>Pilotto S et al., 2014:</b></p> <p>Predictors of outcome for patients with lung adenocarcinoma carrying the epidermal growth factor receptor mutation receiving 1<sup>st</sup>-line tyrosine kinase inhibitors: Sensitivity and meta-regression analysis of randomized trials [59]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>We performed a sensitivity and meta-regression analysis, cumulating all randomized trials exploring the benefit of afatinib, erlotinib and gefitinib <i>versus</i> chemotherapy in advanced EGFR mutant NSCLC, to investigate the potential role of additional clinico-pathological predictors of TKIs efficacy.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> advanced EGFR mutant NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b> afatinib, erlotinib , gefitinib</p> <p><b>Komparator:</b> chemotherapy</p> <p><b>Endpunkte:</b> PFS, OS, ORR</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> bis 06/2013</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 7 (1075)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b></p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Durchgeführt (I<sup>2</sup>)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>PFS 9 RCT (1790patients)</b></p>

<i>Wu et al ASCO 2013</i>	0.280	0.201	0.391
<i>Sequist et al JCO 2013</i>	0.580	0.431	0.781
<b>Afatinib</b>	<b>0.405</b>	<b>0.198</b>	<b>0.826</b>
<i>Zhou et al LO 2011</i>	0.160	0.099	0.258
<i>Rosell et al LO 2012</i>	0.370	0.252	0.544
<i>Gridelli et al JCO 2012</i>	0.600	0.300	1.200
<b>Erlotinib</b>	<b>0.319</b>	<b>0.158</b>	<b>0.645</b>
<i>Maemondo et al NEJM 2010</i>	0.300	0.220	0.410
<i>Mok et al NEJM 2009</i>	0.480	0.360	0.640
<i>Mitsudomi et al LO 2009</i>	0.489	0.338	0.707
<i>Han et al JCO 2012</i>	0.544	0.269	1.100
<b>Gefitinib</b>	<b>0.425</b>	<b>0.322</b>	<b>0.561</b>



## ORR 9 RCT (1733 patients)

Overall response rate, risk ratio and interaction test (Cochrane-*Q* and *p* value) according to ethnicity (Asian versus Caucasian versus mixed), trial design (prospective versus retrospective) and drug (gefitinib versus erlotinib versus afatinib).

Subgroups	ORR (%) [95% CI]		RR (95% CI) <i>p</i> value	Interaction [Cochrane- <i>Q</i> ] <i>p</i> value	
	TKI	CT			
Ethnicity	Asian	71.2 [66.7–74.7]	34.1 [30.1–38.2]	2.13 (1.69–2.37) <0.0001	[6.129]
	Caucasian	58.1 [47.7–68.5]	14.9 [7.4–22.4]	3.89 (2.28–6.27) <0.0001	0.044
	Mixed	54.8 [48.6–60.9]	22.4 [15.3–29.4]	2.41 (1.72–3.37) <0.0001	
Trial Design	Prospective	65.1 [61.8–68.4]	25.8 [22.2–29.4]	2.50 (2.16–2.90) <0.0001	[13.633]
	Retrospective	69.6 [62.9–76.4]	43.2 [35.7–50.8]	1.57 (1.29–1.92) <0.0001	<0.0001
Drug	Gefitinib	71.5 [66.6–76.3]	38.0 [32.7–43.3]	1.81 (1.54–2.11) <0.0001	[9.924]
	Erlotinib	67.0 [60.3–73.7]	24.1 [17.8–30.4]	2.58 (1.98–3.37) <0.0001	0.007
	Afatinib	68.1 [63.7–72.5]	22.8 [17.4–28.1]	2.70 (2.11–3.45) <0.0001	

ORR, overall response rate; CI, confidence intervals; TKI, tyrosine kinase inhibitors; CT, chemotherapy; RR, relative risk.

## OS 7 (1075 patients)

No statistically significant differences in OS were observed (HR 1.03, 95% CI 0.86–1.23, *p* = 0.72).

### Meta-regression

None of the putative predictors of outcome as continuous variables, Asian ethnicity (*Z*-value = -1.13; *p* = 0.25), female gender (*Z*-value = 1.59; *p* = 0.11), never-smoking status (*Z*-value = 1.54; *p* = 0.12), and exon-19 EGFR mutation (*Z*-value = 1.15; *p* = 0.87) significantly affected PFS at the meta-regression analysis (Supplementary Fig. II). Conversely, Asian ethnicity (*Z*-value = -2.23; *p* = 0.01), female gender (*Z*-value = -2.84; *p* = 0.044) and non-smoking status (*Z*-value = -3.23; *p* = 0.0012) significantly correlates with response with the exception of the exon-19 deletion (*Z*-value = 0.66; *p* = 0.50)

## 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

With regard to progression-free survival (PFS), a significant interaction according to ethnicity (Asian versus Caucasian versus mixed) and to trial design (retrospective versus prospective EGFR analysis), was found; a

	<p>trend toward significance with regard to type of drug (gefitinib <i>versus</i> erlotinib <i>versus</i> afatinib) was determined. No statistically significant differences in survival were observed. With regard to response, a significant interaction according to ethnicity, trial design and type of drug, was found.</p>
<p><b>Qi WX et al., 2012:</b>  Erlotinib and pemetrexed as maintenance therapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and indirect comparison [62]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>Two new agents have recently been licensed as maintenance therapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) by the US Food and Drug Administration. This paper aims to systematically review the evidence from all available clinical trials of erlotinib and pemetrexed as maintenance therapy for advanced NSCLC.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b>  advanced NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b>  erlotinib or pemetrexed</p> <p><b>Komparator:</b>  placebo or observation</p> <p><b>Endpunkte:</b>  Nicht vorab spezifiziert</p> <p><b>Suchzeitraum:</b>  1980 bis 03/2011  Nur prospective RCTs</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b>  5 (Gesamtzahl: k.A.)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b>  Jadad scale</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b>  I<sup>2</sup></p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p>

Table 1. Characteristics of the five trials in the meta-analysis.

Study/Year	Recruiting time	Initial therapy prior to maintenance	Maintenance therapy	Patients (n)	Patients ethnicity		Median age, y	Male sex, %	Median OS, mo	Median PFS/TTP, mo	Jaded score
					Caucasian, n	Non-Caucasian, n					
Cappuzzo <i>et al.</i> , 2010 <sup>25</sup> (SATURN)	2005–2008	Platinum based doublet chemotherapy for less than 6 cycles	Erlotinib	438	370	68	60	73%	12	12.3 weeks	3
			150 mg/d, po placebo	451	376	75	60	75%	11	11.1 weeks	
Herbst <i>et al.</i> , 2005 <sup>26</sup> (TRIBUTE)	2001–2002	CBP plus PTX for less than 6 cycles plus erlotinib 150 mg/d po	Erlotinib	539	452	87	62.7	59.7%	10.6	5.1	3
			150 mg/d, po Placebo	540	482	57	62.6	61.6%	10.5	4.9	
Petrol <i>et al.</i> , 2010 <sup>28</sup> (IFCT-GFPC 0502)	2006–2009	GEM plus DDP for four cycles	GEM 1250 mg/m2 d1,8, iv, q.3.w.	154	–	–	–	–	–	3.7	3
			Erlotinib 150 mg/d po	155	–	–	–	–	–	2.8	
Ciuleanu <i>et al.</i> , 2009 <sup>27</sup>	2005–2008	Platinum-based chemotherapy for four cycles	Observation	155	–	–	–	–	–	2.1	5
			Pemetrexed 500 mg/m2 d1, iv, q.3.w	441	279	162	60.6	73%	13.4	4.3	
Paz-Ares <i>et al.</i> , 2011 <sup>29</sup> (PARAMOUNT)	2008–2010	Pemetrexed plus DDP for four cycles	Placebo	222	149	73	60.4	73%	10.6	2.6	3
			Pemetrexed 500 mg/m2 d1, iv, q.3.w. + BSC	359	339	20	61	56%	–	3.9	
			Placebo + BSC	180	171	9	62	62%	–	2.6	

AUC = area under the concentration/time curve; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TTP = time-to progression; BSC = best support care; GEM = gemcitabine; DDP = cisplatin; CBP = carboplatin; PTX = paclitaxel.

### OS (3 Studien, n= 2278)

pooled erlotinib versus placebo and found a pooled HR of 0.90 (95% CI 0.83–0.98, p=0.02)

### PFS

Pooled analysis favored the erlotinib group giving HR of 0.77 (95% CI 0.70–0.84, p<0.00001)

### Indirect comparison

We did not observe a significant difference between erlotinib and pemetrexed in terms of OS (HR 0.88, 95% CI 0.71–1.08, p= 0.22) using placebo as a comparator. But the results of the indirect comparison of PFS data suggested that people taking pemetrexed were less likely to progress than those taking erlotinib (HR 0.71, 95% CI 0.60–0.85, p<0.0001). Pemetrexed might therefore be superior to erlotinib in preventing progression in this patient population.

### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

There is evidence to suggest that maintenance treatment with erlotinib or pemetrexed has clinically relevant and statistically significant advantages over treatment with placebo or observation in patients with advanced NSCLC.

**Qi WX et al., 2012:**  
Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [61]

### 1. Fragestellung

to perform a systematic review and meta-analysis of all randomized controlled trials that compared the efficacy of **doublet versus single third-generation cytotoxic agent** as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC).

### 2. Methodik

#### Population:

elderly (older than 65 years) patients with advanced non-small-cell lung cancer. First-line

#### Interventionen:

doublet cytotoxic agents

#### Komparator:

single third-generation cytotoxic agent

#### Endpunkte:



OS, TTP, ORR, Toxicity

**Method:**

systematic review and meta-analysis of RCTs

**Suchzeitraum:**

1980-2011

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):**

10 (n= 2 510)

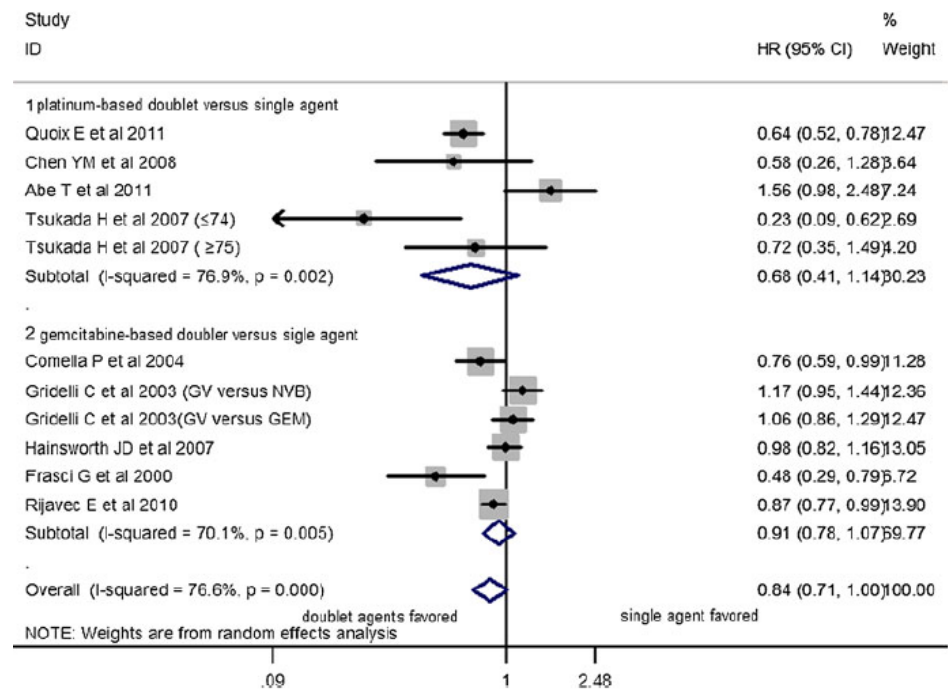
**3. Ergebnisdarstellung**

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

References	Years	Patient age	Chemotherapy regimens	No. of patients	Median TTP (months)	Median PFS (months)	Median OS (months)	1-year SR (%)	Jad score
Quoix et al. [18] (IPCT-050)	2011	≥70	CBP AUC = 6 d1 + PTX 90 mg/m <sup>2</sup> , d1,8,15 iv q.4 w.	225	NA	6.0	10.3	44.5	3
Chen et al. [19]	2008	≥70	NVB 25 mg/m <sup>2</sup> , d1,8 iv q.3 w. or GEM 1,150 mg/m <sup>2</sup> , d1,8 iv q.3 w.	226	NA	2.8	6.2	25.4	3
			NVB 22.5 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 + DDP 50 mg/m <sup>2</sup> iv d1 q.3 w.	34	5.2	NA	11.3	47.2	
Comella et al. [20]	2004	≥70 or poor performance status	NVB 25 mg/m <sup>2</sup> , d1,8 iv q.3 w.	31	3.1	NA	12	50.9	3
			GEM 1,000 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 + NVB 25 mg/m <sup>2</sup> d1,8 iv q.3 w.	68	NA	NA	9.7	32 %	
			GEM 1,000 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 + PTX 30 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3 w.	65	NA	NA	9.4	44 %	
			GEM 1,200 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4 w.	68	NA	NA	5.1	29 %	
Gricelli et al. [7] (MILES)	2003	≥70	PTX 100 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4 w.	63	NA	NA	6.4	25 %	3
			GEM 1,000 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 + NVB 25 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3 w.	212	19 weeks	NA	30 weeks	30 %	
			GEM 1,200 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3 w.	213	17 weeks	NA	28 weeks	28 %	
			GEM 1,000 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 + NVB 25 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3 w.	212	19 weeks	NA	30 weeks	30 %	
Hainsworth et al. [21]	2007	>65 or poor performance status	NVB 30 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4 w. + TXT 30 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4 w.	174	4.8	NA	5.5	26 %	3
			TXT 36 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4 w.	171	2.9	NA	5.1	24 %	
Frasci et al. [22]	2000	≥70	GEM 1,200 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 + NVB 30 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3 w.	60	NA	NA	29 weeks	30 %	3
			NVB 30 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3 w.	60	NA	NA	18 weeks	13 %	
Rijavec et al. [23]	2010	≥70	TXT 35 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 + GEM 800 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4 w.	36	3.9	NA	7.2	NA	2
			TXT 35 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4 w.	33	7.4	NA	7.9	NA	
Kampeanis et al. [24]	2010	≥70	TXT 30 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 + GEM 900 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3 w.	49	3.17	NA	15.9	NA	2
			GEM 1,200 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3 w.	47	2.53	NA	12.2	NA	
Tsukada et al. [25]	2007	≥70	TXT 20 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 + DDP 25 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4 w.	63	NA	NA	NA	NA	2
			TXT 25 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4 w.	63	NA	NA	NA	NA	
Abe et al. [26]	2011	≥70	TXT 20 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 + DDP 25 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4 w.	139	NA	NA	13.3	NA	2
			TXT 60 mg/m <sup>2</sup> iv, d1 q.3 w.	137	NA	NA	17.3	NA	

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

**Overall survival (9 trials):** no statistically significant difference, HR of 0.84 (95% CI = 0.71–1.00, p = 0.053, I<sup>2</sup>=76.6%)



**1-year survival (6 trials statistically significant difference in favor of doublet therapy (RR = 1.17, 95 % CI = 1.02–1.35, p = 0.03, I<sup>2</sup>=47.1%)**

	<p><b>TTP (3 trials):</b></p> <p>statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR = 0.76, 95 % CI = 0.60–0.96, p=0,022, I<sup>2</sup>=72.2%).</p> <p><b>ORR (10 trials):</b></p> <p>statistically significant difference in favor of doublet therapy (RR = 1.54, 95 % CI = 1.36–1.73, p = 0.0001, I<sup>2</sup>=0)</p> <p><b>Toxicity:</b></p> <p>More incidences of grade 3 or 4 anemia, thrombocytopenia, and neurotoxicity were observed with doublet therapy. With respect to the risk of grade 3 or 4 neutropenia and nonhematologic toxicities such as diarrhea, fatigue, nausea, and vomiting, equivalent frequencies were found between the two groups</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Our meta-analysis showed that doublet therapy was superior to single-agent therapy as first-line treatment for elderly patients with advanced NSCLC in terms of OS, TTP, ORR, and 1-year SR, but more hematologic toxicities and neurotoxicity were observed with doublet therapy. Due to significant heterogeneity between randomized trials, we performed a subgroup analysis based on different chemotherapy regimens. Similar results were found in platinum-based doublet therapy, although the OS benefit with doublet therapy was not significant. Furthermore, gemcitabine-based doublet significantly increased ORR compared with single agent, but it did not translate into an increase in survival benefit.</p> <p>Platinum-based doublet therapy might be considered as first-line treatment for older patients to improve efficacy, but the optimal drug dosage and treatment schedule should be investigated in future prospective clinical trials. Gemcitabine-based doublet therapy could be considered for elderly patients who were not suitable for platinum-based chemotherapy due to its tendency to improve OS and 1-year SR.</p>
<p><b>Qi W-X et al., 2013</b></p> <p>Overall Survival Benefits for Combining Targeted Therapy as Second-Line Treatment for Advanced Non-Small-</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>We thus performed a meta-analysis of RCTs to compare the efficacy and safety of combining targeted therapy vs. erlotinib alone as second-line treatment for advanced NSCLC.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b></p> <p>Patients with pathologically confirmed of advanced NSCLC and previously treated</p> <p><b>Intervention:</b></p> <p>combined targeted therapy</p>

<p>Cell-Lung Cancer: A Meta-Analysis of Published Data [63]</p>	<p><b>Komperator:</b> erlotinib alone or erlotinib plus placebo</p> <p><b>Endpunkte:</b> overall survival (OS), progression-free survival (PFS), overall response rate (ORR), grade 3 or 4 adverse event (AEs)</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 1980 bis 2012</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (gesamt):</b> 8 / 2 417</p> <p>prospective phase II and III randomized controlled trials (RCTs)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Jadad score</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> x<sup>2</sup>-based Q statistic used, considered statistically significant when p (heterogeneity) &lt; 0,05 or I<sup>2</sup>&gt;50%, if existed, data analyzed by REM (the DerSimonian and Laird method)</p> <p><b>„Publication bias“-Berechnung:</b> Begg and Egger tests: no evidence of publication bias</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>Gesamt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• significantly improved OS (HR 0.90, 95%CI: 0.82–0.99, p = 0.024), PFS (HR 0.83, 95%CI: 0.72–0.97, p = 0.018), and ORR (OR 1.35, 95%CI 1.01–1.80, p = 0.04) under combined targeted therapy</li> <li>• More incidence of grade 3 or 4 rash, fatigue and hypertension were observed in combining targeted therapy.</li> </ul> <p><b>Subgruppen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sub-group analysis based on phases of trials, EGFR-status and KRAS-status also showed that there was a tendency to improve PFS and OS in combining targeted therapy, except that PFS for patients with EGFR-mutation or wild type KRAS favored erlotinib monotherapy.</li> <li>• because of a small number of patients with EGFR-status reported in these trials, it should be careful when interpreting these results</li> <li>• only 283 patients with EGFR mutation were included in meta-analysis</li> <li>• more trials still needed to identify molecular biomarkers that are predictive of efficacy</li> </ul> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p>
---	---

	<p>With the available evidence, combining targeted therapy seems superior over erlotinib monotherapy as second-line treatment for advanced NSCLC. More studies are still needed to identify patients who will most likely benefit from the appropriate combining targeted therapy.</p>
<p><b>Qi WX et al., 2014:</b> Risk of interstitial lung disease associated with EGFR-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 24 phase III clinical trials [60]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>Since ILD associated with EGFR-TKIs could be fatal in many instances, it is important to carefully recognize and document the incidence and risk of ILD with these drugs to perform an early and adequate intervention. We thus conducted this meta-analysis to investigate the overall incidence and risk of ILD associated with EGFR-TKIs in patients with advanced NSCLC.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> advanced NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b> EGFR-TKIs (alone or in combination at any dosage or frequency)</p> <p><b>Komparator:</b> <i>Nicht vorab spezifiziert</i></p> <p><b>Endpunkte:</b> interstitial lung disease (ILD) (available data regarding events or incidence of ILD and sample size) Four specific findings were required: (1) progressive dyspnea with or without cough or fever; (2) lack of evidence of infection; (3) radiographic findings consistent with drug-induced ILD, and (4) consistent pathologic findings if available</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 2000 bis 01/2014, nur: prospective phase III trials</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 24 (15561)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b></p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Publication bias: Egger's test</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p>5265 patients from 18 treatment arms received EGFR-TKIs single agent were available for all-grade ILD analysis Kein Publikationsbias</p>

Table 2 Odds ratio of ILD with EGFR-TKIs according to prescribed sub-groups

Groups	Studies, n	All-grade ILD, n/total, n				High-grade ILD, n/total, n				
		EGFR-TKIs	Control	OR (95% CI) <sup>a</sup>	P value	Studies, n	EGFR-TKIs	Control	OR (95% CI) <sup>b</sup>	P value
Overall	22	100/7806	46/6024	1.74 (1.25-2.43)	0.001	16	28/4089	4/3717	4.38 (2.18-8.79)	<0.001
EGFR-TKIs										
Gefitinib	12	83/4988	37/3666	1.76 (1.22-2.54)	0.003	9	19/1807	3/1768	4.23 (1.83-9.78)	<0.001
Erlotinib	7	13/1960	9/1939	1.41 (0.61-3.28)	0.42	5	8/1653	1/1641	4.77 (1.29-17.66)	0.019
Afatinib	3	4/858	0/419	4.43 (0.54-36.06)	0.16	2	1/629	0/308	4.36 (0.066-290.30)	0.49
EGFR mutation										
100%	6	13/836	1/579	4.87 (1.67-14.25)	0.004	5	5/607	0/468	6.77 (1.14-40.2)	0.035
<30%	4	3/831	2/632	1.48 (0.26-8.54)	0.66	3	2/605	0/410	7.38 (0.46-117.67)	0.16
Not reported	12	84/6139	43/4813	1.56 (1.09-2.24)	0.014	8	21/2877	4/2839	3.86 (1.76-8.47)	<0.001
Never smoked										
>50%	10	32/2139	9/1661	2.89 (1.55-5.38)	<0.001	8	11/1520	1/1355	5.00 (1.60-15.64)	0.006
≤50%	8	50/3615	29/3021	1.48 (0.94-2.32)	0.091	6	15/1921	3/1716	3.79 (1.50-9.57)	0.005
Not reported	4	18/2052	8/1342	1.25 (0.56-2.82)	0.59	2	2/648	0/646	7.32 (0.46-117.17)	0.16
Study location										
Asian	11	44/2238	23/2056	1.83 (1.13-2.98)	0.0015	9	16/1928	3/1752	3.76 (1.52-9.28)	0.004
Non-Asian	11	56/5568	23/3968	1.66 (1.05-2.63)	0.029	7	12/2161	1/1965	5.47 (1.84-16.27)	0.002
EGFR-TKIs-based regimens										
EGFR-TKIs monotherapy	16	75/4690	35/3619	1.83 (1.25-2.68)	0.002	13	20/2603	3/2230	4.23 (1.86-9.63)	<0.001
Combinations	6	25/3116	11/2405	1.49 (0.75-2.93)	0.25	3	8/1486	1/1487	4.77 (1.29-17.66)	0.019
Controlled therapy										
Placebo	3	12/1666	6/906	1.04 (0.39-2.78)	0.94	2	1/390	0/343	7.44 (0.15-374.94)	0.32
Non-placebo	19	88/6140	40/5118	1.86 (1.31-2.65)	<0.001	14	27/3552	4/3374	4.31 (2.12-8.73)	<0.001

ILD: interstitial lung disease; OR: odds ratio.

<sup>a</sup> P=0.50 for variation in ORs by EGFR-TKIs; P=0.13 for variation in ORs by percentage of EGFR mutation; P=0.044 for variation in ORs by percentage of never-smoked patients; P=0.39 for variation in ORs by study locations; P=0.30 for variation in ORs by EGFR-TKIs regimens; P=0.16 for variation in ORs by controlled therapy.

<sup>b</sup> P=0.99 for variation in ORs by EGFR-TKIs; P=0.48 for variation in ORs by percentage of EGFR mutation; P=0.35 for variation in ORs by percentage of never-smoked patients; P=0.30 for variation in ORs by study locations; P=0.43 for variation in ORs by EGFR-TKIs regimens; P=0.39 for variation in ORs by controlled therapy.

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Treatment with EGFR-TKIs is associated with a significantly increased risk of developing ILD.

**Russo A et al., 2009:**

Gemcitabine-based doublets versus single-agent therapy for elderly patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a Literature-based Meta-analysis [65]

#### 1. Fragestellung

To assess the efficacy and tolerability of **gemcitabine-based doublets** compared with **single-agent chemotherapy** for elderly patients with NSCLC

#### 2. Methodik

**Population:** elderly patients with stage IIIB/IV NSCLCs (individuals ages 65 through 79 years). First-line

**Intervention:** gemcitabine-based doublets

**Komparator:** third generation single-agent chemotherapy (vinorelbine, docetaxel, and paclitaxel)

**Endpunkt:** Survival, ORR, toxicity

**Methode:** systematic review and meta-analysis of RCTs

**Suchzeitraum:** 1966-2008

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 4 (n= 1.436)

#### 3. Ergebnisdarstellung

**1-year survival:** no statistically significant difference (OR, 0.78; 95% CI, 0.57-1.06 [p=0.169])

**Overall response:** statistically significant difference in favor of doublets (OR, 0.65; 95% CI, 0.51-0.82 [p <0 .001]).

**Toxicity:** gemcitabine-based doublets were associated with increases in thrombocytopenia (OR, 1.76; 95% CI, 1.12-2.76 [p=0.014]), but not in grade 3 or 4 hematologic or nonhematologic toxicities

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Gemcitabine-based doublets appeared to be effective and feasible compared with single agents in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC who were not suitable for full-dose, platinum-based

	<p>chemotherapy</p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med</b></p> <p>Keine Beschreibung zur Evaluation der Qualität der eingeschlossenen Studien. Keine Angaben zu Interessenskonflikten</p>
<p><b>Shen et al., 2014:</b></p> <p>Comparison between cisplatin plus vinorelbine and cisplatin plus docetaxel in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials [69]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To compare the VC and DC regimens in the first-line treatment of advanced NSCLC</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b></p> <p>The patients involved were required to have pathological or cytological confirmation of advanced (stage IIIB/IV) NSCLC, with a performance status of 0-2 on the World Health Organization (WHO) scale, or a Karnofsky performance status of <math>\geq 80\%</math>.</p> <p><b>Intervention:</b></p> <p>cisplatin plus vinorelbine (VC)</p> <p><b>Komparator:</b></p> <p>cisplatin plus docetaxel (DC)</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <p>1-year survival rate , 2-year survival rate , safety</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>bis Mai 2013</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b></p> <p>9 RCTs (1 886)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b></p> <p>Jadad Score</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b></p> <p>Wurden durchgeführt</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p>Patients receiving DC therapy exhibited a significantly higher response rate [relative risk (RR)=0.83, 95% CI: 0.73-0.95 and P=0.007] and 2-year survival rate (RR=0.65, 95% CI: 0.50-0.84 and P=0.001). However, the 1-year survival rate for the two cisplatin-based regimens were comparable (RR=0.90, 95% CI: 0.81-1.01 and P=0.07). Patients receiving the VC regimen more frequently developed grade 3/4 leucopenia, anemia and vomiting, whereas those receiving DC chemotherapy were more prone to grade 3/4 diarrhea. The incidence of grade 3/4 neutropenia, thrombocytopenia and nausea were similar between the two arms. In conclusion, our study indicated that DC is superior to the VC regimen in terms of tumor response rate, 2-year survival rate and safety for the first-line treatment of advanced NSCLC.</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>In conclusion, our study indicated that DC is superior to the VC regimen in terms of tumor response rate, 2-year survival rate and safety for the first-line treatment of advanced NSCLC.</p>

	<p><b>Limits:</b> Our study was limited by the number and quality of the available RCTs. Although it may be difficult for phase II studies to produce reliable survival data, no significant heterogeneity was observed in the response rate or in the 1- and 2-year survival rates among the trials included in the analysis. This result of the 2-year survival analysis supports the decision to include all randomized phase II or III trials with prospectively recorded 2-year survival data. Furthermore, the survival data at 2 years of follow-up and some adverse effects were lacking in several trials, which may have led to a biased estimate.</p>
<p><b>Shi L et al., 2014:</b> Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical trials [70]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> We performed a systematic review and meta-analysis to determine the incidence and the relative risk (RR) associated with the use of gefitinib and erlotinib.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Patients with advanced NSCLC, assigned to treatment with gefitinib or erlotinib</p> <p><b>Intervention:</b> Gefitinib oder Erlotinib</p> <p><b>Komparator:</b> Platinbasierte Chemotherapie, Pemetrexed, Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin oder Placebo</p> <p><b>Endpunkte:</b> Overall incidence of interstitial lung disease (ILD)</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> Januar 2000 bis Oktober 2012</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 29 RCTs (15 618)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Jadad Score</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Wurden durchgeführt</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b> The overall incidence for all-grade ILD events was 1.2% (95% CI, 0.9–1.6%) among patients receiving gefitinib and erlotinib, with a mortality of 22.8% (95% CI, 14.6–31.0%). Compared with controls, the RR of all-grade ILD events associated with gefitinib and erlotinib was 1.53 (95% CI, 1.13–2.08; P = 0.006) using a fixed effects model. The RR of fatal ILD events associated with EGFR TKIs treatment was 1.96 (95% CI, 1.03–3.72, P = 0.041) compared with control patients. The analysis was also stratified for drug type, study location, treatment arm, and treatment line, but no significant differences in RRs were observed.</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b> Treatment with EGFR TKIs gefitinib and erlotinib is associated with a</p>

	<p>significant increase in the risk of developing both all-grade and fatal ILD events in advanced NSCLC.</p> <p><b>Limits:</b></p> <p>The National Cancer Institute’s common toxicity criteria grading system for ILD has its own limitations. No term specific for ILD is listed in NCI CTCAE v2.0 or v3.0. Also, the majority of trials included in this analysis reported ILD events in combined grades (all-grade, or high-grade), we cannot distinguish cases in each grade.</p> <p>ILD is not a single disease, but encompasses many different pathological diseases. There were no uniform diagnostic criteria of ILD in various studies, also, the trials included in the analysis were performed at various centers, and the ability to detect ILD events might vary among these institutions, which could result in a bias of reported incidence rates.</p> <p>The incidence of ILD events showed significant heterogeneity among the included studies. This might reflect differences in trial designs, sample sizes, concomitant chemotherapy, and many other factors among these studies. Despite these differences, the RRs reported by all of these studies showed remarkable homogeneity. In addition, calculation using the random-effects model for overall incidence estimation might minimize the problem.</p> <p>The study might have a potential observation time bias because EGFR TKIs groups might have longer follow-up time than controls owing to the prolonged PFS that is often associated with the use of EGFR TKIs. However, most ILD events did not occur evenly over time, but in the early phase (first 4 weeks) of EGFR TKIs treatment .</p> <p>This is a meta-analysis at the study level, data were abstracted from published clinical trial results, and individual patient information was not available. Therefore, subgroup analyses according to possible risk factors for the development of ILD, including preexisting pulmonary fibrosis, age, performance status, gender, smoking history, lung cancer histology, and the mutational status of EGFR, are not possible in this analysis.</p>
<p><b>Soria JC et al., 2013:</b></p> <p>Systematic Review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding Bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To further assess the efficacy (in terms of OS and PFS) and toxicity of <b>bevacizumab</b> used in combination with platinum-based chemotherapy, compared with <b>chemotherapy</b> alone, in the first-line treatment of patients with advanced NSCLC</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> patients with inoperable locally advanced (stage IIIB), recurrent or metastatic NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b> first-line bevacizumab plus platinum-based chemotherapy</p> <p><b>Komparator:</b> chemotherapy alone (platinum-based) without bevacizumab</p> <p><b>Endpunkte:</b> OS, PFS</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p>



advanced non-small-cell lung cancer [72]

bis 04/ 2009

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):**

4 Phase II und III Studien (2 194)

**Qualitätsbewertung der Studien:**

The quality of trials and the risk of bias were assessed by considering randomisation methods, stratification factors, blinding, follow-up and intention-to-treat analysis.

**Heterogenitätsuntersuchungen:**

Wurde durchgeführt

**3. Ergebnisdarstellung**

**Table 1.** Characteristics of the four analysed trials of bevacizumab added to standard chemotherapy as the first-line treatment in patients with advanced NSCLC

Trial	Period of inclusion	Design, main inclusion/exclusion criteria, primary end point	Randomisation	Treatment arms <sup>a</sup>	N analysed /randomly assigned patients
AVF-0757g [24]	May 1998-Sep 1999	Design: open-label, parallel-group, multicentre, blinded assessment phase II Inclusion criteria: histologically confirmed stage IIIB (with pleural effusion), stage IV or recurrent NSCLC; ECOG PS ≤2; life expectancy ≥3 months; no previous chemotherapy, biological therapy or radiotherapy. Exclusions included: CNS metastasis, therapeutic anticoagulation, uncontrolled hypertension Primary end point: PFS Tumour assessment: every three cycles (i.e. 9 weeks) for the first six cycles and every four cycles (12 weeks) thereafter	1:1:1	Bevacizumab 7.5 mg/kg + carboplatin + paclitaxel	32/32
				Bevacizumab 15 mg/kg + carboplatin + paclitaxel	34/35
				Carboplatin + paclitaxel	32/32
ECOG 4599 [21]	Jul 2001-Dec 2005	Design: open-label, parallel-group, multicentre, phase III Inclusion criteria: histologically or cytologically confirmed, predominantly non-squamous stage IIIB (with pleural effusion), stage IV or recurrent NSCLC; ECOG PS 0-1; no previous chemotherapy. Exclusions included: haemoptysis (≥2.5 ml per episode), tumours invading or abutting major blood vessels, CNS metastasis, therapeutic anticoagulation, uncontrolled hypertension Primary end point: OS Tumour assessment: every two cycles (i.e. every 6 weeks) for 24 weeks and then every three cycles thereafter	1:1	Bevacizumab 15 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Carboplatin + paclitaxel	434/434 444/444
AVAIL [22]	Feb 2005-Aug 2006	Design: double-blind, parallel-group, multicentre, international, phase III Inclusion criteria: histologically or cytologically confirmed, stage IIIB (with supraclavicular lymph node metastasis, or malignant pleural or pericardial effusion), stage IV or recurrent non-squamous NSCLC; ECOG PS 0-1; no previous chemotherapy. Exclusions included: haemoptysis (≥2.5 ml per episode), CNS metastasis, therapeutic anticoagulation, uncontrolled hypertension Primary end point: PFS Tumour assessment: every three cycles	1:1:1	Bevacizumab 7.5 mg/kg + cisplatin + gemcitabine Bevacizumab 15 mg/kg + cisplatin + gemcitabine Cisplatin + gemcitabine + placebo (low or high dose)	345/345 351/351 347/347
J019907 [31]	Apr 2007-Mar 2008	Design: open-label, parallel-group, multicentre, phase II Inclusion criteria: previously untreated stage IIIB (with pleural and/or pericardial effusion and/or pleural dissemination), IV or recurrent non-squamous NSCLC; ECOG PS 0-1. Exclusions included haemoptysis and CNS metastasis, uncontrolled hypertension Primary end point: PFS Tumour assessment: every 6 weeks for the first 18 weeks and every 9 weeks thereafter	2 <sup>b</sup> :1	Bevacizumab 15 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Carboplatin + paclitaxel	117/121 58/59

<sup>a</sup>Doses: carboplatin, dosed to a target area under the curve of 6 mg/ml/min; paclitaxel, 200 mg/m<sup>2</sup>; cisplatin, 80 mg/m<sup>2</sup>; gemcitabine, 1250 mg/m<sup>2</sup>. In all trials, treatment was administered in 3-week cycles up to six cycles, or until disease progression or unacceptable toxicity. Patients who completed six cycles of bevacizumab-containing therapy in ECOG 4599, AVAIL and J019907 then received bevacizumab monotherapy until disease progression or unacceptable toxicity. In AVF-0757g, non-progressing patients randomly assigned to bevacizumab could receive up to 18 doses of bevacizumab following the six cycles. Patients in the control arms were permitted to receive bevacizumab (15 mg/kg) on disease progression.

<sup>b</sup>Experimental arm.

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

Compared with chemotherapy alone, bevacizumab significantly prolonged OS (HR 0.90; 95% CI 0.81-0.99; P = 0.03), and PFS (0.72; 95% CI 0.66-0.79; P<0.001). Bevacizumab showed a significantly greater effect on OS in patients with adenocarcinoma versus other histologies (P = 0.02), and patients with body weight loss ≤5% versus >5% (P = 0.03). Bevacizumab significantly increased the risk of grade ≥3 proteinuria, hypertension, haemorrhagic events, neutropenia, and febrile neutropenia.

**Overall survival (4 trials, 2.194 patients):**

statistically significant difference in favor of bevacizumab plus chemotherapy, compared with chemotherapy alone, with HR of 0.90 (95% CI 0.81, 0.99; p = 0.03, I<sup>2</sup>=0%). No significant difference between the two Bevacizumab doses (7.5 mg, 15 mg).

**PFS (4 trials, 2.194 patients):**

statistically significant difference in favor of bevacizumab plus chemotherapy, compared with chemotherapy alone HR of 0.72 (95% CI

	<p>0.66, 0.79; P &lt; 0.001).</p> <p><b>Toxicity:</b>  Bevacizumab significantly increased the risk of grade <math>\geq 3</math> events of proteinuria (OR 4.81; 95% CI 2.28, 10.1), hypertension (OR 3.69; 95% CI 2.49, 5.47), haemorrhagic events (OR 2.67; 95% CI 1.63, 4.39), neutropenia (OR 1.53; 95% CI 1.25, 1.87) and febrile neutropenia (OR 1.72; 95% CI 1.01, 2.95), compared with chemotherapy alone</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>The effect on OS was greater in adenocarcinoma, compared with other histological types, while that on OS and PFS was greater in patients with a loss in body weight of <math>\leq 5\%</math>, compared with <math>&gt;5\%</math>.</p> <p>In conclusion, this meta-analysis of randomised studies indicates that bevacizumab significantly prolonged OS and PFS when added to standard platinum-based chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced NSCLC, with no unexpected toxicity patterns being evident.</p> <p><b>Limits:</b>  Our analysis is limited by its use of summary data rather than data from the individual patients from each trial.</p>
<p><b>Tassinari D et al., 2009:</b>  Second-line treatments in non-small cell lung cancer. A systematic review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials [75]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>(1) to define the role of second-line treatments in advanced NSCLC in comparison with best supportive care (BSC); and</p> <p>(2) to assess the role of alternative treatments to docetaxel therapy every 3 weeks, assuming docetaxel therapy every 3 weeks as the standard second-line treatment of advanced NSCLC</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b>  patients with NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b>  antineoplastic treatments vs BSC, and a secondary analysis was performed to compare any alternative antineoplastic treatment with three times per week docetaxel, assumed as the "gold standard"</p> <p><b>Endpunkte:</b>  One-year survival rate (SR) in the primary analysis was the primary end point; RR and time to progression in the primary analysis, and 1-year SR, RR, and time to progression in the secondary analysis were the secondary end points.</p> <p><b>Studiendesign:</b>  randomized phase III trials</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p>

	<p>from January 2000 to July 2008</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b></p> <p>14</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 trials (n = 2 627) comparing antineoplastic treatments with BSC</li> <li>• 11 trials (n = 5 952) comparing docetaxel administration every 3 weeks with other docetaxel schedules or ifosfamide/vinorelbine, pemetrexed, oral topotecan, paclitaxel poliglumex, vinflunine, gefitinib, or docetaxel-gemcitabine combination</li> </ul> <p><b>Primary analysis:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• only methodologic difference: use of chemotherapy in TAX317 trial and EGFR TKIs in the BR21 and ISEL trials</li> <li>• OR of 1-year survival: 0,763 (p = 0,029) in favor of active therapy</li> <li>• translated into an absolute improvement in 1-year survival of approximately 7% and a number needed to treat to achieve 1-year-patient-alive gain of 14</li> </ul> <p><b>Secondary analysis:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-year survival rate (SR) OR = 0.924 (p = 0.122) and response rate (RR) OR = 1.069 (p = 0.643).</li> </ul> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p><i>Second-line treatments in NSCLC seem to improve the main outcomes better than supportive care. Docetaxel administration every 3 weeks probably remains the “gold standard” because at present the data in literature are not enough to support a greater efficacy of other alternative options. Further trials are needed to identify a clinical and biological profile that could predict the response to treatments and a criterion to select the patients to be treated with chemotherapy or EGFR inhibitors.</i></p> <p>Hinweise durch FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• all trials analyzed and classified using the Nicolucci score (Quality, evaluation and clinical implications of randomized, controlled trials on the treatment of lung cancer: a lost opportunity for metaanalysis)</li> <li>• there is an evident methodological and clinical heterogeneity among the selected trials in the primary and secondary analysis</li> <li>• publication bias found in both the primary and secondary analyses</li> <li>• no funding information</li> <li>• The authors have reported to the ACCP that no significant conflicts of interest exist with any companies/organizations whose products or services may be discussed in this article.</li> </ul>
<p><b>Tassinari D et al., 2009:</b></p> <p>Second Line</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über die Inhalte der ausgewerteten Studien.</p>

Treatments in Advanced Platinum-Resistant Non Small Cell Lung Cancer. A Critical Review of Literature [73]	Trial	No. Patients	Comparison Arms	Aims of the Trial	Comments	Nicolucci Score
	Hanna et al <sup>11</sup>	571	Every-3-weeks docetaxel versus pemetrexed	Survival (p); toxicity (s); response rate (s); progression-free interval (s); time to progression (s); quality of life (s)	Pemetrexed results in clinically equivalent efficacy outcomes, but with significantly fewer side effects when compared with every-3-weeks docetaxel	54%
	Kim et al <sup>17</sup> (INTEREST trial)	1466	Every-3-weeks docetaxel versus gefitinib	Survival (p); response rate (s); time to progression (s); quality of life (s); tolerability (s)	Gefitinib results noninferior to every-3-weeks docetaxel, representing a valid treatment for pretreated patients with advanced NSCLC	100%
	Maruyama et al <sup>18</sup> (V-15-32)	489	Every-3-weeks docetaxel versus gefitinib	Survival (p); response rate (s); time to progression (s); quality of life (s); tolerability (s)	Noninferiority of gefitinib in overall survival was not demonstrated	76%
	Ramlau et al <sup>19</sup>	829	Every-3-weeks docetaxel versus oral topotecan	Survival (p); time to treatment failure (s); response rate (s); tolerability (s)	Oral topotecan represent an effective and well tolerated alternative to every-3-weeks docetaxel	87%

p indicates primary end point; s, secondary end point.

In this review, we re-analyzed the evidences supporting the different therapeutic options in platinum-resistant NSCLC, focusing on phase III randomized trials and their treatment outcomes.

**2. Methodik**

**Population:**

Patients with platinum-resistant NSCLC

**Intervention:**

Siehe Ergebnisdarstellung

**Komparator:**

Siehe Ergebnisdarstellung

**Endpunkte:**

Siehe Ergebnisdarstellung

**Suchzeitraum:**

Januar 2000 bis Juni 2008

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):**

10 Phase III Studien (4 426)

**Qualitätsbewertung der Studien:**

Only trials with evidence of efficacy graded I (a-bc) were included into the review. All trials with evidence of efficacy lower than IIA were excluded for the lack of mature data and the low power in addressing clinical practice. All selected trials were analyzed and pondered using the Nicolucci score, with descriptive and qualitative aims.

**Heterogenitätsuntersuchungen:**

k.A.

**3. Ergebnisdarstellung**

Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über die Inhalte der ausgewerteten Studien.

Trial	Number of Patients	Comparison Arms	Aims of the Trial	Comments	Nicolucci Score
Sheperd <i>et al.</i> (TAX317 trial) [6]*	204	3-weekly docetaxel vs best supportive care	Survival (p); Response Rate (s); Time to progression (s); Quality of Life (s).	The treatment with 3 weekly docetaxel is associated with significant prolongation of survival, and at the dose of 75 mg/m <sup>2</sup> the benefits of the treatment outweigh the risks of toxicity.	70%
Dancey <i>et al.</i> (TAX317 trial) [22]*	204	3-weekly docetaxel vs best supportive care	Survival (p); Response Rate (s); Time to progression (s); Quality of Life (s).	Second-line docetaxel significantly improves survival with a trend towards less deterioration in Quality of Life compared with best supportive care.	70%
Fossella <i>et al.</i> (TAX 320 trial) [7]	373	3-weekly docetaxel (100mg/m <sup>2</sup> or 75mg/m <sup>2</sup> ) vs vinorelbine or ifosfamide	Survival (p); Time to progression (s).	3-weekly docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> significantly improve survival when compared with ifosfamide or vinorelbine.	70%
Gridelli <i>et al.</i> [11]	220	3-weekly vs weekly docetaxel	Quality of life (p); Survival (s); Response Rate (s).	The weekly schedule can be preferred by the patients because of some Quality of Life advantage, lower toxicity and no evidence of different effects on survival.	89%
Schuette <i>et al.</i> [12]	215	3-weekly vs weekly docetaxel	Survival (p); Response Rate (s); Quality of Life (s).	Weekly docetaxel demonstrated similar efficacy and better tolerability than standard 3-weekly docetaxel and can represent a feasible alternative to 3-weekly schedule.	65%
Camps <i>et al.</i> [13]	259	3-weekly vs weekly docetaxel	Survival (p); Time to progression (s); Duration of response (s).	Weekly and 3-weekly docetaxel are effective and well tolerated, with different toxicity profiles. There is no indication to recommend the weekly schedule, with the exception of patients at risk of severe neutropenia.	70%
Chen <i>et al.</i> [23]	161	3-weekly vs weekly docetaxel (35mg/m <sup>2</sup> or 40mg/m <sup>2</sup> )	Response Rate (p); Survival (s).	Weekly docetaxel produces less myelosuppression and a better compliance and response rate when compared with the 3-weekly schedule.	50%
Hanna <i>et al.</i> [14]	571	3-weekly docetaxel vs pemetrexed (non-inferiority design)	Survival (p); Toxicity (s); Response Rate (s); Progression-free Interval (s); Time to progression (s); Quality of Life (s).	Pemetrexed results in clinically equivalent efficacy outcomes, but with significantly fewer side effects when compared with 3-weekly docetaxel.	54%
Thatcher <i>et al.</i> (ISEL trial) [17]	1692	Gefitinib (250 mg/day) vs placebo	Survival (p); Time to treatment failure (s); Response Rate (s); Quality of Life (s); Tolerability (s).	No significant improvement of survival was observed in patients treated with gefitinib, when compared with placebo.	67%
Shepherd <i>et al.</i> (BR21 trial) [18]	731	Erlotinib (150 mg/day) vs placebo	Survival (p); Progression free interval (s); Response rate (s); Time to progression (s); Quality of Life (s); Tolerability (s).	Erlotinib improved survival in platinum-resistant NSCLC.	67%

Legend:

\*: data from the same trial; p: primary end point; s: secondary end point.

### Superiority of primary treatments in comparison with placebo or best supportive care.

Apart from the negative results of the ISEL trial, that are likely due to an unbalanced selection of the patients, the TAX317 and BR21 trials reported a survival improvement of few months in patients treated with docetaxel or erlotinib. However, although the two treatments can not be compared without an ad-hoc trial, some considerations can be made.

- Three-weekly docetaxel improved overall survival, but side effects resulted anything but negligible for frequently frail patients with a short life expectancy.
- Although an improvement in few symptoms was observed in both TAX317 and BR21 trials, the overall benefit in the quality of life was not impressive. Moreover, a treatment-bias (frequently observed in placebo-controlled trials) cannot be excluded.
- Docetaxel or erlotinib are very expensive, and an adhoc pharmacoeconomic analysis should be planned to better define the role of both treatments in platinum-resistant NSCLC.

### Role of alternative treatments to 3-weekly docetaxel.

Although weekly docetaxel and 3-weekly pemetrexed seem to be better tolerated than 3-weekly docetaxel, their superiority does not seem conclusive nor enough to recommend these alternative schedules in all

	<p>patients with platinum-resistant NSCLC.</p> <p>Furthermore, it should be kept in mind that pemetrexed is quite expensive, and the safety profile of weekly docetaxel is different but not better than that of 3-weekly docetaxel. The data emerging from the randomized clinical trials seem to state two issues, that clinical research and clinical practice should deal with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Although recommended by the main clinical guidelines, the need of treating all patients with platinum-resistant NSCLC is not so evident, and the old recommendation to treat only patients with good performance status (ECOG 0-1) seems to be still wellgrounded for patients with platinum-resistant NSCLC.</li> <li>• EGFR inhibitors could be an interesting alternative to chemotherapy for patients with platinum-resistant NSCLC, but not all patients are likely to benefit by the treatment. The clinical (women, no-smoking status, asian race, or adenocarcinoma) and even better the biological characterization (EGFR or k-ras mutations) should probably guide the patients selection to obtain the best results, avoiding to treat patients who are likely to be non-responder.</li> </ul> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Further trials, conjugating the clinical outcomes with the biological features, are needed to better understand the role of second line treatments in patients with platinum-resistant NSCLC.</p> <p><b>5. Hinweise der FBMed</b></p> <p>Literaturreview ohne Metanalyse, daher nur descriptive Auswertung der Studienergebnisse. Ausgewertet, da spezielles Patientenkollektiv.</p>
<p><b>Tassinari et al., 2012:</b></p> <p>Noninferiority Trials in Second-Line Treatments of Nonsmall Cell Lung Cancer. A Systematic Review of Literature With Meta-analysis of Phase III Randomized Clinical Trials [74]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To assess the role of the novel second-line treatments in nonsmall cell lung cancer (NSCLC).</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Patienten mit progredientem NSCLC nach Chemotherapie in der Erstlinie</p> <p><b>Intervention:</b> Any novel treatment (Chemotherapie oder EGFR-Inhibitor)</p> <p><b>Komparator:</b> Every 3 weeks docetaxel</p> <p><b>Endpunkte:</b> One year survival rate (primär) Lebensqualität und Sicherheit (sekundär)</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> Bis Juni 2010</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 4 Phase III Studien (3 355)</p>

**Qualitätsbewertung der Studien:**

Nicolucci Score

**Heterogenitätsuntersuchungen:**

Wurde untersucht

**3. Ergebnisdarstellung****One year survival rate (primär)**

The pooled odds ratio for 1-year SR was 0.927 (95% CI = 0.8-1.07,  $P = 0.313$ ), 0.889 (95% CI = 0.703-1.123,  $P = 0.323$ ) considering only those trials comparing 3WD versus chemotherapy (pemetrexed or oral topotecan), and 0.953 (95% CI = 0.789-1.151,  $P = 0.616$ ) considering only those trials comparing 3WD vs gefitinib.

**QoL**

All the trials reported data about quality of life during the treatment, but only 3 of them reported comparable data that were included in the pooled analysis. The odds ratio for quality of life was 1.623 (95% CI = 1.124-2.343,  $P = 0.01$ ).

**AEs**

All the 4 selected trials reported data about grade III to IV neutropenia, fatigue, nausea, vomiting, and diarrhea. On the whole, a significant advantage of experimental arms was observed for neutropenia (odds ratio = 35.067, 95% CI = 18.541-66.324,  $P < 0.001$ ), febrile neutropenia (odds ratio = 8.385, 95% CI = 4.525-15.536,  $P < 0.001$ ), fatigue (odds ratio = 1.507, 95% CI = 1.09-2.084,  $P = 0.013$ ), and neurotoxicity (odds ratio = 17.827, 95% CI = 3.813-83.352,  $P < 0.001$ ), whereas a significant advantage of 3WD was observed for hepatic toxicity (odds ratio = 0.068, 95% CI = 0.018-0.255,  $P < 0.001$ ) and skin rash (odds ratio = 0.405, 95% CI = 0.166-0.99,  $P = 0.047$ ). Considering the trials comparing 3WD vs other chemotherapies, a significant advantage of the experimental arm was observed only for neurotoxicity (odds ratio = 13.967, 95% CI = 1.804-108.15,  $P = 0.012$ ). In the trials comparing 3WD vs EGFR inhibitors, a significant advantage of the experimental arm was observed for neutropenia (odds ratio = 44.161, 95% CI = 22.576-86.381,  $P < 0.001$ ), febrile neutropenia (odds ratio = 9.291, 95% CI = 4.895-17.637,  $P < 0.001$ ), nausea (odds ratio = 2.411, 95% CI = 1.029-5.65,  $P = 0.043$ ), and fatigue (odds ratio = 2.244, 95% CI = 1.462-3.443,  $P < 0.001$ ), whereas a significant advantage of 3WD was observed for skin rash (odds ratio = 0.33, 95% CI = 0.121-0.903,  $P = 0.031$ ).

**4. Anmerkungen/Fazit der Autoren**

All the noninferiority trials demonstrated the noninferiority of pemetrexed, oral topotecan, or gefitinib in 1-year SR (primary end point), but the improvement in overall survival remains modest. The improvement in quality of life and safety (secondary end points) represents the main value of these treatments, whose aim is mainly palliative.

The main information resulting from our analysis remains the equivocal role of the noninferiority trials, essentially aimed at favoring the registration of novel molecules without any definitive evidence of their

	<p>actual role in improving the main outcomes, as suggested in some interesting warnings recently published in the literature</p> <p><b>Limits:</b></p> <p>Although no difference among the various treatment options emerged in the primary analysis, the data relating the well-known role of some clinical and biological factors in predicting the clinical response to the EGFR inhibitors were not analyzed, as their predictive value could not be evaluated in the pooled analysis.</p> <p>The data yielded from the secondary analysis have just a descriptive aim, and they should only be considered as an interesting starting point for further trials.</p> <p>Our pooled analysis reports the data of a literature meta-analysis, which are considerably different and less accurate than those of an individual meta-analysis.</p> <p><b>5. Hinweise der FBMed</b></p> <p>Nur wenige Studien mit unterschiedlichen Interventionen. Es ist fraglich, ob hier die Anwendung metanalytischer Verfahren wirklich angezeigt war.</p>
<p><b>Tsujino K et al., 2013:</b></p> <p>Is Consolidation Chemotherapy after Concurrent Chemo-Radiotherapy Beneficial for Patients with Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer? A Pooled Analysis of the Literature [76]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>The purpose of this study was to evaluate whether consolidation chemotherapy (CCT) after concurrent chemo-radiotherapy is beneficial for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC).</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> patients with locally advanced non-small-cell lung cancer</p> <p><b>Intervention:</b> Consolidation therapy (CT+)</p> <p><b>Komparator:</b> No Consolidation therapy (CT-)</p> <p><b>Endpunkte:</b> Medianes Gesamtüberleben Toxizität</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> Bis Dezember 2011</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 41 RCTs (3 479)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> k.A.</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Wurde untersucht</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p>There was no statistical difference in pooled mOS between CCT+ (19.0 month; 95% CI, 17.3–21.0) and CCT- (17.9 month; 95% CI,</p>



	<p>16.1–19.9). Predicted hazard ratio of CCT+ to CCT– was 0.94 (95% CI, 0.81–1.09; <math>p = 0.40</math>).</p> <p>There were no differences between the two groups with regard to grade 3–5 toxicities in pneumonitis, esophagitis, and neutropenia.</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>These models estimated that addition of CCT could not lead to significant survival prolongation or risk reduction in death for LA-NSCLC patients.</p> <p><b>Limits:</b></p> <p>Pooled analyses on a publication basis, which included heterogeneous studies with different study designs and various patient populations.</p> <p>The impacts of chemotherapy regimens on survival data remain to be solved.</p> <p>We could not clarify the impact of chemotherapy doses on survival, because, in most studies, not full-dose but low-dose/fractionated chemotherapy was offered in the concurrent phase.</p>
<p><b>Wang F et al., 2011:</b></p> <p>Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials [77]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To define the efficacy of gefitinib in chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p>Population: Chemotherapy-naive patients with NSCLC</p> <p>Intervention: Gefitinib therapy as first-line</p> <p>Komparator: Conventional therapy</p> <p>Endpunkt: PFS, OS</p> <p>Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p>Suchzeitraum: up to 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n= 4656)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><u>Gefitinib monotherapy</u></p> <p>OS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with lung adenocarcinoma: statistically significant difference in favor of gefitinib monotherapy compared to chemotherapy. HR 0.89 (0.81, 0.99); <math>p = 0.03</math></li> <li>• EGFR mutant treated with gefitinib monotherapy: no statistically significant difference</li> </ul> <p>Combination of conventional chemotherapy with gefitinib: no statistically</p>

	<p>significant difference</p> <p>PFS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EGFR mutant treated with gefitinib monotherapy: statistically significant difference in favor of gefitinib monotherapy compared to chemotherapy HR 0.43 (0.32, 0.58) (<math>p &lt; 0.001</math>)</li> <li>• Patients with lung adenocarcinoma: statistically significant difference in favor of gefitinib monotherapy compared to chemotherapy HR 0.71 (0.60, 0.83) (<math>p &lt; 0.001</math>)</li> <li>• Patients without EGFR mutant: statistically significant difference in favor of chemotherapy compared to gefitinib monotherapy. HR 2.16 (1.17, 3.99) <math>p = 0.01</math></li> <li>• Patients with lung non- adenocarcinoma: no statistically significant difference</li> </ul> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>First-line treatment with gefitinib conferred prolonged progression-free survival than treatment with systemic chemotherapy in a molecularly or histologically defined population of patients with non-small cell lung cancer, and improved survival in the subgroup of patients with lung adenocarcinoma.</p>
<p><b>Xiao Y-Y et al., 2013:</b></p> <p>Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy alone in advanced NSCLC: a meta-analysis of randomized controlled trials [78]</p>	<p><b>Fragestellung:</b> to compare the efficacy and toxicity of chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI with chemotherapy alone in patients with advanced NSCLC</p> <p><b>Methodik:</b> Systematische Literaturrecherche bis 2011</p> <p><b>Population:</b> Patients with advanced NSCLC (Erst- und Zweitlinientherapie)</p> <p><b>Intervention:</b> Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI vs.</p> <p><b>Komparator:</b> chemotherapy alone</p> <p><b>Endpunkte:</b> PFS (primary endpoint), ORR, OS, toxic effects (secondary endpoints)</p> <p><b>Eingeschlossene Studien (Patienten):</b> 6 (3 337) Zeitlinientherapie: 3 Studien (2 052) (jeweils mit 5 Punkten JADAD-Score bewertet)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Jadad Scale</p> <p><b>Ergebnisse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS:</b> A significant difference between between the chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI and chemotherapy alone groups (HR 0.83, 95 % CI 0.76–0.90). Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI significantly increased PFS. There was no significant heterogeneity (<math>p = 0.288</math>).</li> <li>• <b>OS:</b> No significant difference between the chemotherapy plus multitargeted</li> </ul>

	<p>antiangiogenic TKI and chemotherapy alone groups with no significant heterogeneity.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ORR:</b> Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI significantly improved the ORR (RR 1.71, 95 % CI 1.43–2.05). However, there was significant heterogeneity (p= 0.013).</li> </ul> <p><u>Toxic effects:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The risks of rash, diarrhea, and hypertension were higher in patients receiving chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI than in those receiving chemotherapy alone (OR 2.78, 95 % CI 2.37–3.26; OR 1.92, 95 % CI 1.65–2.24; OR 2.90, 95 % CI 2.19–3.84, respectively).</li> <li>• The risks of nausea and vomiting were higher in patients receiving chemotherapy alone than in those receiving chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI (OR 0.71, 95 % CI 0.60–0.83; OR 0.75, 95 % CI 0.61–0.92, respectively).</li> <li>• The risk of hemorrhage, fatigue, cough, constipation, anorexia and alopecia were comparable between two groups (OR 1.27, 95 % CI 0.98–1.56; OR 0.95, 95 % CI 0.82–1.11; OR 1.08, 95 % CI 0.87–1.34; OR 0.95, 95 % CI 0.78–1.17; OR 1.12, 95 % CI 0.95–1.33; OR 0.91, 95 % CI 0.75–1.11, respectively).</li> </ul> <p><b>Fazit der Autoren:</b> Therapy consisting of chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI was found to have specific advantages over chemotherapy alone in terms of PFS and ORR. The toxicity was comparable between the two therapies. Therefore, chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI may be a safe and valid therapeutic option for patients with advanced NSCLC.'</p> <p><b>Hinweise FB Med:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inclusion in our meta-analysis if the chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI was compared with chemotherapy alone in first-line or second-line treatment of advanced NSCLC.</li> <li>• only 56 % of included patients in second-line studies had Adenocarcinoma</li> <li>• clinical IIIB–IV stages; phase II and III RCTs included</li> <li>• Publication bias was not found</li> </ul>
<p><b>Xu C et al., 2012:</b> Can EGFR-TKIs be used in first line treatment for advanced non-small cell lung cancer based on selection according to clinical factors? – A literature-</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> We aimed to determine whether patients could be treated with <b>TKIs</b> based on clinical factors in the first-line setting</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> IIIB/IV or post-operational recurrent NSCLC (including adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and large cell carcinoma) patients. First-line</p> <p><b>Intervention:</b> gefitinib, erlotinib monotherapy</p> <p><b>Komparator:</b> chemotherapy (mono or doublet)</p> <p><b>Endpunkt:</b> OS, PFS, ORR</p>

based meta-analysis [79]

**Method:**

systematic review and meta-analysis of RCTs

**Suchzeitraum:**

bis 2011

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):**

10 (n=3.045)

**Qualitätsbewertung der Primärstudien:**

k.A.

**3. Ergebnisdarstellung**

**Table 1 Characters of the eligible trials**

Author	Year	Pts	Treatment arm	Control arm
Unselected				
Lilenbaum, R. [10]	2008	103	Erlotinib	Paclitaxel + Carboplatin
Crino, L. (INVITE) [6]	2008	196	Gefitinib	Vinorelbine
Agarwal, S. [4]	2010	35	Gefitinib	Gemcitabine + Carboplatin
Gridelli, C. (TORCH)[15]	2010	760	Erlotinib	Vinorelbine + Carboplatin
Clinical-Selected				
Lee, J. S. (First-SIGNAL) [16]	2009	313	Gefitinib	Gemcitabine + Cisplatin
Mok, T. S. (IPASS) [17,18]	2009	780	Gefitinib	Paclitaxel + Carboplatin
EGFR mutation Selected				
Mitsudomi, T. (WJTOG3405) [19]	2010	177	Gefitinib	Docetaxel + Cisplatin
Maemondo, M. (NEJSG) [20]	2010	230	Gefitinib	Paclitaxel + Carboplatin
Mok, T. S. (IPASS) [17,18]	2009	261	Gefitinib	Paclitaxel + Carboplatin
Zhou, C. (OPTIMAL) [21]	2011	165	Erlotinib	Gemcitabine + Carboplatin
Rosell, R. (EURTAC) [22]	2011	174	Erlotinib	Platinum based

**Unselected trials:** Four studies of randomized NSCLC patients were based on no particular patient criteria in the first-line setting. Among them, three used gemcitabine, vinorelbine, or paclitaxel plus carboplatin.

**Selected trials:** Two trials selected East Asian patients using the clinical factors of gender and smoking history. Both trials used gefitinib as the treatment arm; the control arm was paclitaxel plus carboplatin in 1 trial and gemcitabine plus cisplatin in the other.

**EGFRmut+ trials:** Five trials chose patients with an EGFR mutation who were randomized for treatment with TKI or chemotherapy.

**First line – unselected patients**

- **Overall survival:** statistically significant difference in favor of chemotherapy. HR 1.35 [95% CI, 1.13–1.61]
- **PFS:** statistically significant difference in favor of chemotherapy. HR 1.29 [95% CI, 1.00–1.66]
- **Response rate:** statistically significant difference in favor of chemotherapy. RR 3.52 [95% CI, 2.41–5.15]

**First line – selected patients**

- **Overall survival:** no statistically significant difference. HR 0.92 [95% CI, 0.79–1.07]
- **PFS:** statistically significant difference in favor of TKI therapy. HR 0.83 [95% CI, 0.74–0.93]

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Response rate:</b> statistically significant difference in favor of TKI therapy. RR 0.64 [95% CI, 0.52–0.79]</li> </ul> <p><u>First line – EGFRmut+ patients</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Overall survival:</b> no statistically significant difference. HR 1.00 [95% CI, 0.79–1.27]</li> <li>• <b>PFS:</b> statistically significant difference in favor of TKI therapy. HR 0.36 [95% CI, 0.31–0.43]</li> <li>• <b>Response rate:</b> statistically significant difference in favor of TKI therapy. RR 0.47 [95% CI, 0.41–0.55]</li> </ul> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Our meta-analysis indicates that among NSCLC patients, advanced NSCLC patients with EGFR gene mutations would benefit most from TKI treatment, especially in the first-line setting. Nevertheless, EGFR-TKI treatment is justified for patients with unknown EGFR status, those who cannot tolerate chemotherapy owing to advanced age or who have poor performance status, and those with other medical conditions, when selected according to clinical factors.</p>
<p><b>Yang K et al., 2010:</b></p> <p>Effectiveness and safety of bevacizumab for unresectable non-small-cell lung cancer: a meta-analysis [80]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To evaluate the effectiveness and safety of bevacizumab in patients with unresectable non-small-cell lung cancer (NSCLC)</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Patients had to have been confirmed as having NSCLC by pathological examination, and only unresectable NSCLC, such as stage IIIB, stage IV, etc., was considered. Patients treated with prior chemotherapy, immunotherapy, etc. were acceptable, but those who had previously received antiVEGF therapy were excluded</p> <p><b>Intervention:</b> Bevacizumab</p> <p><b>Komparator:</b> k.A.</p> <p><b>Endpunkt:</b> OS, PFS, ORR, toxicity</p> <p><b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> up to 2009</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 4 (n=2101)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p>

	<p><b>Overall survival:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Low dose (7,5 mg/kg): no statistically significant difference at 1-year follow-up nor 2-year follow-up</li> <li>• High dose (15 mg/kg): no statistically significant difference at 1-year follow-up but on 2-year follow-up in favor of bevacizumab (RR= 1.24, 95% CI 1.04, 1.49, p=0.02)</li> </ul> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>In patients with unresectable NSCLC, addition of low-dose bevacizumab may improve progression-free survival whereas high-dose bevacizumab may increase 2-year overall survival rate, prolong progression-free survival, and improve tumour response rate while increasing the risk of treatment-related death.</p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med</b></p> <p>Die eingeschlossenen Studien entsprechen den eingeschlossenen Studien bei Botrel et al. Es wurde zusätzlich zu Botrel et al. zwischen 1-Jahres und 2-Jahres Überlebensraten unterschieden. Aufgrund der Überschneidung zu Botrel et al. wurden PFS und ORR nicht dargestellt.</p>
<p><b>Yang X et al., 2014:</b></p> <p>The efficacy and safety of EGFR inhibitor monotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review [81]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>Efficacy of (EGFR-TKIs: gefitinib or erlotinib) monotherapy in previously treated non-small-cell lung cancer (NSCLC)</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> advanced NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b> gefitinib or erlotinib</p> <p><b>Komparator:</b> placebo or BSC</p> <p><b>Endpunkte:</b> PFS and OS</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> December 2013</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 14/8 970 (3 front-line, 2 second-line, 9 maintenance)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> scrutinized – no further information</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b></p>

	<p><math>\chi^2</math> test, I<sup>2</sup> statistic used, values of 50 % regarded as representing low heterogeneity, FEM with Mantel-Haenszel method used, once the results were homogeneous; otherwise, random-effect model with DerSimonian and Laird method adopted, sensitivity analysis was also conducted to examine the impact of the overall results from this study</p> <p><b>„Publication bias“:</b></p> <p>plotting the HRs against their standard errors, Begg-adjusted rank correlation test and Egger regression asymmetry test performed</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><u>OS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HR (EGFR-TKIs mono vs. placebo) 0,88, 95 % KI 0,82 – 0,96, I<sup>2</sup> = 50,5% - significantly increased</li> <li>• patients with EGFR mutation positive had more pronounced benefit</li> <li>• second-line therapy group: HR 0,80; 95 % KI 0,63 – 1,01; I<sup>2</sup> = 74,6%, p = 0,047</li> <li>• EGFR-mutation patients: HR 0,987; 95 % KI 0,881 – 1,105; I<sup>2</sup> = 12,8%, p = 0,330</li> </ul> <p><u>PFS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HR (EGFR-TKIs) 0,71, 95 % KI 0,63 – 0,81, I<sup>2</sup> = 81,2%</li> <li>• patients with EGFR mutation positive had more pronounced benefit</li> </ul> <p><u>adverse reactions (EGFR TKIs vs. placebo)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diarrhea (OR) 3,635; 95 % KI 2,377 to 5,557</li> <li>• rashes (OR) 5,664; 95 % KI 8,869 to 27,665</li> <li>• anorexia (OR) 1,555; 95 % KI 1,060 to 2,283</li> <li>• anemia (OR) 1,481; 95 % KI 1,114 to 1,969</li> </ul> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>The results show that monotherapy therapy with EFGR-TKIs produce a significant OS and PFS benefit for patients with NSCLC compared with placebo or BSC, especially for the patients who had adenocarcinomas, non-smokers and patients with EGFR gene mutations.</p>
<p><b>Yu Y et al., 2012:</b></p> <p>Non-platinum regimens of gemcitabine plus docetaxel versus platinum-based regimens in</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>The aim was to compare the efficacy and toxicity of <b>gemcitabine plus docetaxel (GD)</b> with <b>platinum-based regimens</b> in patients with untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> cytologically or pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III-IV stage and patients must be chemotherapy naive</p> <p><b>Intervention:</b> gemcitabine plus docetaxel (GD regimens)</p> <p><b>Komparator:</b> cisplatin or carboplatin combined with a cytotoxic drug</p>

first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis on 9 randomized controlled trials [82]

(platinum-based regimens)  
**Endpunkt:** OS, TTP, ORR, toxicity  
**Methode:** systematic review and meta-analysis of RCTs  
**Suchzeitraum:** up to 2011  
**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 9 (n=2.658)

### 3. Ergebnisdarstellung

#### Overall survival (9 trials, 2658 patients):

no statistically significant difference, no heterogeneity

#### TTP (5 trials):

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

#### Response rate (8 trials):

statistically significant difference in favor of platinum-based regimens (RR = 0.86, 95% CI= 0.74-0.99, p = 0.03)

#### Toxicity:

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

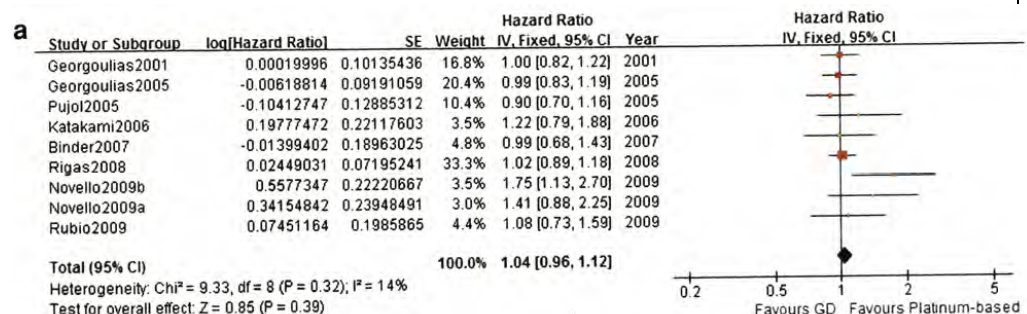


Fig. 2 The efficacy meta-analysis between gemcitabine plus docetaxel (GO) and platinum-based regimens. a The pooled HR for overall did not display a difference between the two groups (HR = 1.04. 95% CI = 0.96-1.12. p = 0.39).

### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

Yuan et al., 2012:

### 1. Fragestellung

Can single-agent maintenance therapy be considered as an ideal



<p>Single-agent maintenance therapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [83]</p>	<p>strategy for non-small cell lung cancer (NSCLC) treatment to achieve prolonged survival and tolerated toxicity?</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Patients with advanced (stage IIIB or IV) NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b> Single-agent maintenance therapy (Paclitaxel, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel; Gefitinib, Pemetrexed, Erlotinib)</p> <p><b>Komparator:</b> Placebo, BSC, Observation</p> <p><b>Endpunkte:</b> Progression-free survival (PFS) Overall survival (OS) Objective response rate (ORR)</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> Bis Oktober 2011</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 11 RCTs (3 686)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Mittels Jadad-Score</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Wurde untersucht (Chi<sup>2</sup>-Test)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>Overall response rate</b></p> <p>Data of treatment response were reported in six trials, with 2355 patients included. We found a statistically significant higher probability of tumor response for patients in maintenance groups versus control patients (<i>OR</i>: 2.80, 95% <i>CI</i>: 2.15–3.64, <i>P</i> &lt;0.001).</p> <p><b>Progression-free survival</b></p> <p>Information concerning PFS was available in ten trials with 3513 patients. Most of the studies presented statistically significant results favoring single-agent maintenance therapy. Patients in maintenance arms had significantly longer PFS (<i>HR</i>: 0.67, 95% <i>CI</i>: 0.62–0.71, <i>P</i> &lt;0.001), with significant heterogeneity between trials (<i>P</i> &lt;0.001, <i>I</i><sup>2</sup>=70.7%) in our meta-analysis.</p> <p>In the stratified analysis by the type of maintenance therapy, the patients showed significant results when they were treated with cytotoxic agents</p>
---	---

	<p>(<i>HR</i>: 0.59, 95% <i>CI</i>: 0.53–0.65, <i>P</i> &lt; 0.001) or with molecular targeted therapy (<i>HR</i>: 0.75, 95% <i>CI</i>: 0.69–0.81, <i>P</i> &lt; 0.001). When studies were classified by continuous or switch maintenance, we found that patients treated with continuous (<i>HR</i>: 0.64, 95% <i>CI</i>: 0.55–0.74, <i>P</i> &lt; 0.001) or switch (<i>HR</i>: 0.67, 95% <i>CI</i>: 0.62–0.72, <i>P</i> &lt; 0.001) maintenance both showed significantly improved PFS.</p> <p><b>Overall survival</b></p> <p>The impact of the single-agent maintenance therapy on OS was estimated directly or indirectly for eight trials, with 3177 patients included. Only four single studies demonstrated statistically significant results. In our meta-analysis, there was a significant difference in OS between the two arms (<i>HR</i>: 0.84, 95% <i>CI</i>: 0.78–0.90, <i>P</i> &lt; 0.001) with no heterogeneity between trials (<i>P</i> = 0.463, <i>I</i><sup>2</sup> = 0.0%). The patients still had significantly longer OS when the studies were grouped by the types of drugs used in maintenance therapy; cytotoxic agents (<i>HR</i>: 0.85, 95% <i>CI</i>: 0.76–0.94, <i>P</i> &lt; 0.001) and molecular targeted agents (<i>HR</i>: 0.83, 95% <i>CI</i>: 0.76–0.91, <i>P</i> &lt; 0.001).</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>In patients with advanced NSCLC, the use of single-agent maintenance therapy is associated with higher response rate and significantly prolongs PFS and OS despite of the risk of additional toxicity.</p> <p><b>Limits:</b></p> <p>There were different combinations of platinum-based chemotherapy as first-line therapy. These choices for therapy greatly influence the ORR and PFS for an individual patient.</p> <p>Our findings and interpretations were limited by the quality and quantity of available evidence on the effects of maintenance therapy</p> <p><b>5. Hinweise der FBMed</b></p> <p>Die Wirkstoffe der Erhaltungstherapie waren sehr vielfältig. Die meisten Wirkstoffe wurden nur in einer Studie untersucht (Paclitaxel, Vinorelbin, Docetaxel, Pemetrexed, Erlotinib). Lediglich Gefitinib und Gemcitabin wurden in mehr als einer Studie eingesetzt.</p>
<p><b>Zhang et al., 2012:</b></p> <p>Maintenance erlotinib improves clinical outcomes of unresectable</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of erlotinib as maintenance therapy in patients with unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b></p>

<p>advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials [84]</p>	<p>Previously untreated patients with advanced (stage IIIB or IV) NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b> Erlotinib (mit oder ohne begleitende Chemotherapie)</p> <p><b>Komparator:</b> Placebo/Nichtstun (observation)</p> <p><b>Endpunkte:</b> PFS, OS, ORR</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> Bis 2011</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 6 RCTs (4 372)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Anhand von 7 Qualitätskriterien des NHS Center for Reviews and Dissemination (Randomisierung, Verblindung, Loss to follow-up, intention to treat etc.)</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Durchgeführt (Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p>In der folgenden Abbildung sind die Charakteristika der einzelnen Studien dieser Metaanalyse dargestellt.</p>
--	--

Table I. Characteristics of included studies.

Study	Design	n	Patients	Intervention	Outcomes
Herbst <i>et al</i> (21)	Multi-center, randomized placebo-controlled phase III trial	1079	CT-naive advanced (stage IIIB or IV) NSCLC	GP concurrent with Erl or placebo and followed by Erl or placebo	OS, TTP, ORR, safety, duration of response
Gatzemeier <i>et al</i> (20)	Multi-center, randomized placebo-controlled, double-blind, phase III trial	1172	CT-naive unresectable or recurrent or advanced (stage III or IV) NSCLC	PC concurrent with Erl or placebo and followed by Erl or placebo	OS, TTP, ORR, QOL, safety, duration of response
Mok <i>et al</i> (30)	Multi-center, randomized placebo-controlled phase II trial	154	Previously untreated advanced (stage IIIB or IV) NSCLC	Sequential Erl or placebo and CT, followed by Erl or placebo	NPR, RR, OS, PFS, safety, duration of response
Cappuzzo <i>et al</i> (16)	Multi-center, randomized placebo-controlled phase III trial	889	Unresectable or advanced (stage IIIB or IV) NSCLC	Maintenance Erl vs. placebo after 4 cycles of standard platinum-doublet CT	PFS, OS, safety, QOL
Perol <i>et al</i> (32)	Randomized, three group phase III trial	310	Stage IIIB or IV NSCLC	Maintenance Erl vs. Gem vs. observation after 4 cycles	PFS, OS, safety symptom control of GP
Kabbinavar <i>et al</i> (31)	Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIB trial	768	Previously untreated recurrent or advanced (stage IIIB or IV) NSCLC	Maintenance Erl plus Bev vs. after 4 cycles of first-line CT combined Bev	PFS, OS, safety

NSCLC, non-small cell lung cancer; CT, chemotherapy; GP, gemcitabine + cisplatin; PC, paclitaxel + carboplatin; Erl, erlotinib; Bev, bevacizumab; Gem, gemcitabin; RR, response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TTP, time to progression; NPR, non-progression rate; QOL, quality of life.

### Ergebnisse zum PFS:

The meta-analysis showed a longer PFS in patients who received erlotinib as maintenance therapy [random effects: HR=0.79 (95% CI=0.68-0.91); P=0.001; NNT=5], showing a high heterogeneity level [ $\chi^2=24.86$ , df=5 (P=0.0001);  $I^2=80\%$ ].

### Ergebnisse zum OS:

The OS was slightly longer for patients who received erlotinib as maintenance therapy [fixed effect: HR=0.93 (95% CI=0.87-1.00); P=0.04; NNT=15] with moderate heterogeneity [ $\chi^2=7.42$ , df=5 (P=0.19);  $I^2=33\%$ ]. However, the random effects model indicated **no significant difference** [random effects: HR=0.93 (95% CI=0.86-1.02); P=0.12].

Nach Ausschluss der beiden Studien, in denen Erlotinib zusätzlich zu einer platinbasierten Chemotherapie verabreicht wurde, ergab sich ein signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben von [fixed effects: HR=0.88 (95% CI=0.81-0.96); P=0.003; NNT=8] ohne die zuvor beobachtete Heterogenität [ $\chi^2=2.44$ , df=3 (P=0.49);  $I^2=0\%$ ].

### Ergebnisse zur ORR:

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der ORR zwischen der Erlotinib und der Kontrollgruppe [random effects OR=1.39; (95% CI=1.00-1.94); p=0,05].

### Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten:

The group receiving erlotinib had a higher incidence of anemia [fixed effect:

	<p>RR=1.36; (95% CI=1.06-1.75); P=0.02]. No difference was observed in patients with other hematological toxicities including neutropenia, thrombocytopenia and leukopenia.</p> <p>With regard to the non-hematological toxicities, patients receiving erlotinib experienced a significantly higher incidence of diarrhea, skin toxicity and renal impairment with a pooled HR of 5.10 [fixed effect: (95% CI=3.20-8.14); P&lt;0.00001], 17.67 [fixed effect: (95% CI=9.22-33.86); P&lt;0.00001] and 4.84 [fixed effect: (95% CI=2.09-11.18); P=0.0002], respectively.</p> <p>There was no significant difference in the incidence of treatment-related deaths [fixed effect: RR=1.51 (95% CI=0.73-3.12); P=0.27].</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Erlotinib produced significant clinical benefits with acceptable toxicity as a maintenance strategy in patients with unresectable NSCLC, particularly when sequentially administered with chemotherapy. However, more well-designed randomized control trials (RCTs) are required to identify patients that may derive greater benefits from maintenance with erlotinib, and whether the use of erlotinib as maintenance therapy is more efficient than second-line treatment should also be investigated.</p> <p><b>Limits:</b></p> <p>Due to limited data, we failed to perform pooled analyses of quality-of-life and cost-effectiveness, which are useful for doctors to determine whether the involved patients should receive maintenance therapy or a 'treatment holiday'. Subsequent therapy may affect the OS of patients, but this issue was not analyzed in the present study. In addition, the number of included studies is small with little difference in design and one study did not achieve the mature OS data.</p> <p><b>5. Hinweise der FBMed</b></p> <p>Keine Hinweise auf Publikationsbias (Egger test, p&gt;0,05)</p> <p>Vier Studien wiesen eine hohe Qualität auf (6-7 Qualitätskriterien erfüllt) und zwei Studien eine moderate Qualität (4-5 Qualitätskriterien erfüllt)</p>
<p><b>Zhang et al., 2012:</b></p> <p>Pemetrexed plus platinum or gemcitabine plus platinum for advanced non-small cell lung cancer:</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To systematically evaluate <b>pemetrexed/platinum</b> as firstline treatment for advanced NSCLC.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> patients with stage IIIB or stage IV NSCLC. First-line</p> <p><b>Intervention:</b> pemetrexed/platinum</p>

<p>final survival analysis from a multicentre randomized phase II trial in the East Asia region and a meta-analysis [86]</p>	<p><b>Komparator:</b> gemcitabine/platinum</p> <p><b>Endpunkte:</b> OS, toxicity</p> <p><b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> up to 2010</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 3 (n=2.412)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>Overall survival:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall population: no statistically significant difference</li> <li>• Female population: statistically significant difference in favor of pemetrexed/platinum (HR 0.81; 95% CI 0.69–0.96, significant heterogeneity)</li> <li>• Non squamous cell lung cancer: statistically significant difference in favor of pemetrexed/platinum (HR 0.83; 95% CI 0.73–0.95, significant heterogeneity)</li> <li>• Squamous cell lung cancer: statistically significant difference in favor of gemcitabine/platinum (HR 1.26; 95% CI 1.03–1.54, significant heterogeneity)</li> </ul> <p><b>Toxicity:</b> pemetrexed-platinum treatment was associated with significantly lower ORs for <u>leukopenia</u> (OR 0.43; 95% CI 0.29-0.65; p &lt; 0.0001), <u>thrombocytopenia</u> (OR 0.28; 95% CI 0.21–0.37; p &lt; 0.001) and <u>neutropenia</u> (OR 0.57; 95% CI 0.45–0.74; p &lt; 0.001).</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>The meta-analysis confirmed that the histological subtype of lung cancer is an important predictor of treatment efficacy.</p>
<p><b>Zhang JW et al., 2014:</b></p> <p>The impact of both platinum-based chemotherapy and EGFR-TKIs on overall survival of advanced non—small cell lung</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To understand the impact of PBC and EGFR-TKIs on NSCLC prognosis, we evaluated the association between the receipt of both regimens and overall survival (OS)</p> <p>evaluate the association between the receipt of both regimens and overall survival (OS)</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> advanced NSCLC</p> <p><b>Interventionen:</b></p>

cancer [85]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• platinum-based doublet chemotherapy (PBC)</li> <li>• epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs)</li> </ul> <p><b>Komparator:</b></p> <p>Plazebo</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <p>OS</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>2001 bis 02/2012</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b></p> <p>15 (11456)</p> <p>Nur: prospective, randomized, controlled phase III clinical trials (und: the percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs was available in the trial and OS was reported)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b></p> <p>k.A</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b></p> <p>k.A.</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p>
-------------	--

**Table 1. Characteristics of the trials included in the analysis**

First author/year	Study regimens	No. of Pts	PS (%)		Median age (years)	Stage (%)		PFS (months)	Female (%)
			0-1	≥ 2		IIIB	IV		
Mok TS/2010 [32]	Gefitinib	609	90	10	57	24.6	75.4	5.7	79.5
	TC	608	89.3	10.7	57	23.8	76.2	5.8	79.1
Okamoto I/2010 [31]	TC	281	100	0	63	24.2	75.8	4.8	23.5
	Carboplatin + S-1	282	100	0	64	24.1	75.9	4.1	23.0
Kubota K/2008 [32]	GN followed docetaxel <sup>a</sup>	196	100	0	64	17.0	83	5.5	27.0
	TC	197	100	0	65	17.0	83	5.8	31.0
Ohe Y/2007 [33]	IP	145	100	0	62	21.4	78.6	4.7	33.1
	TC	145	100	0	63	19.3	80.7	4.5	31.7
	GP	146	100	0	61	20.5	79.5	4.0	30.8
	NP	145	100	0	61	17.9	82.1	4.1	30.3
Kubota K/2004 [34]	DP	151	96	4	63	0	100	-	35.8
	Vindesine + cisplatin	151	96.7	3.3	64	0	100	-	31.8
Han JY/2012 [24]	Gefitinib	159	91.2	8.8	57	10.7	89.3	5.8	88.0
	GP	150	90.7	9.3	56.5	9.3	90.7	6.4	89.3
Lara PN Jr/2011 [35]	TC + vandimezan	649	99.7	-	62	8.2	91.8	5.5	37.9
	TC + placebo	650	98.8	-	61	9.1	90.9	5.5	37.7
Reck M/2010 [36]	Placebo + GP	347	100	0	59	23.0	77	6.1	36.0
	Bevacizumab7.5 + GP	345	100	0	57	22.0	78	6.7	35.0
	Bevacizumab15 + GP	351	100	0	59	23.0	77	6.5	38.0
Lynch TJ/2010 [37]	TC + C225	338	98	2	64	12.0	88	4.4	43.0
	TC	338	99	1	65	14.0	86	4.24	40.0
Pirker R/2009 [38]	NP + cetuximab	557	83	17	59	6.0	94	4.8	31.0
	NP	568	82	18	60	6.0	94	4.8	29.0
Tan EH/2009 [39]	NP	194	62.1	37.9	59.4	19.5	80.5	4.9	26.8
	DP	196	62.3	37.7	62.1	15.2	84.8	5.1	23.6
Scagliotti GV/2008 [8]	GP	830	99.9	NA	61.1	24.3	75.7	5.1	29.9
	AP	839	99.8	NA	61	23.8	76.2	4.8	29.8
Rammlau R/2008 [40]	Bexarotene + NP	311	100	0	61	17.0	83.0	4.3	28.0
	NP	312	100	0	61	19.0	81.0	5.0	28.0
Blumenschein GR Jr /2008 [41]	TC + bexarotene	306	100	0	63	13.0	87.0	4.1	34.0
	TC	306	100	0	63	13.0	87.0	4.9	34.0
Sandler A/2011 [42]	TC + bevacizumab	417	100	0	NA	22.0	78.0	6.2	50.0
	TC	433	100	0	NA	26.0	74.0	4.5	42.0

The OS was positively correlated with the percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs ( $r = 0.797$ ,  $P < 0.001$ ).

The correlation was obvious in the trials in Asian populations ( $r = 0.936$ ,  $P < 0.001$ ) but was not statistically significant in the trials in predominantly Caucasian populations ( $r = 0.116$ ,  $P = 0.588$ ).

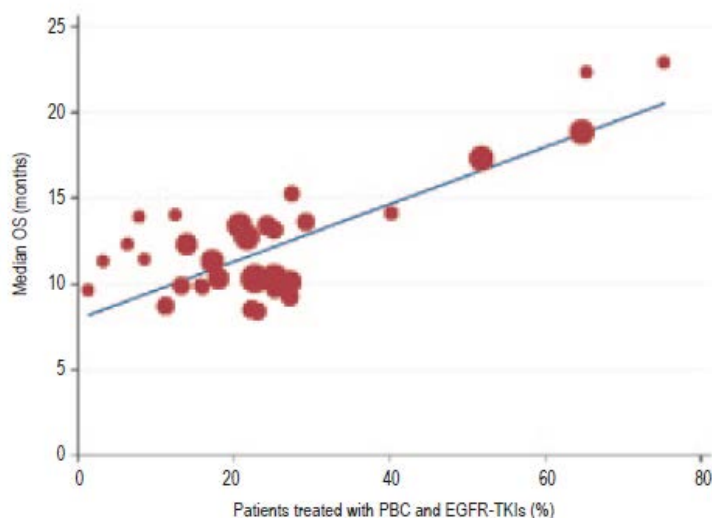


Figure 2. Linear regression curve showing positive correlation between the percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs during the course of treatment and the OS ( $r$



= 0.797, R2 = 0.636, P < 0.001) in all selected trials. Mathematic equation of regression (based on a weighted model): OS (months) = 8.01 + 16.7 × (percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs).

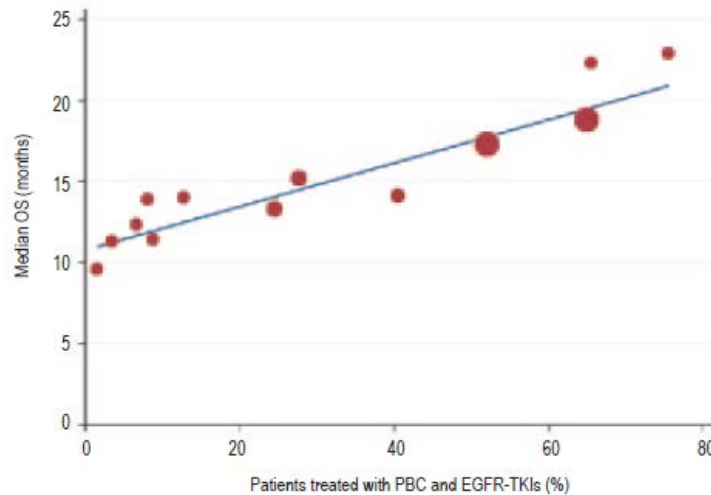


Figure 3. Linear regression curve showing positive correlation between the percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs during the course of treatment and the OS (r = 0.936, R2 = 0.876, P < 0.001) in Asian trials. Mathematic equation of regression (based on a weighted model): OS (months) = 10.82 + 13.42 × (percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs).

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

These results suggest that treatment with PBC and EGFR-TKIs may provide a survival benefit to patients with advanced NSCLC, highlighting the importance of having both modalities available for therapy.

**Zhao N et al., 2014:**

Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-

#### 1. Fragestellung

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

#### 2. Methodik

##### **Population:**

previously treated advanced NSCLC with wild-type EGFR

##### **Intervention:**

EGFR TKIs

##### **Komparator:**

chemotherapy

##### **Endpunkte:**

progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response

<p>analysis of randomized controlled clinical trials [87]</p>	<p>rate (ORR)</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>bis 07/ 2013</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b></p> <p>6/990 (5 phase III)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b></p> <p>Jadad scale</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b></p> <p><math>\chi^2</math>-based Q test; <math>p &gt; 0,05</math> indicates low heterogeneity; <math>p \leq 0,05</math> reflects high heterogeneity, if significant random-effects model used, if not significant FEM used</p> <p><b>„Publication bias“:</b></p> <p>tested by funnel plot</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>all studies reached Jadad score of 3</li> </ul> <p><u>PFS (EGFR-TKIs vs. chemotherapy)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HR 1,37; 95 % KI 1,20 – 1,56; <math>p &lt; 0,00001</math> – in the second-/third-line treatment of EGFR wild-type NSCLC, PFS significantly inferior in EGFR-TKI group compared with chemotherapy group</li> <li>gefitinib and erlotinib significantly inferior to chemotherapy</li> <li>erlotinib vs. chemotherapy: HR 1,37; 95 % KI 1,16 – 1,63, <math>p = 0,0003</math></li> <li>gefitinib vs. chemotherapy: HR 1,35; 95 % KI 1,10 – 1,67, <math>p = 0,004</math></li> <li>head-to-head trials: results favored chemotherapy more obviously (HR 1,53; 95 % KI 1,29 – 1,81; <math>p &lt; 0,00001</math>)</li> <li>subgroup trials, which had only subgroup analyses for EGFR wild-type patients: PFS not significantly different (HR 1,16; 95 % KI 0,94 – 1,43; <math>p = 0,17</math>)</li> </ul> <p><u>OS and ORR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>equal results</li> </ul> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Chemotherapy improves PFS significantly but not OS, compared with EGFR-TKIs as a second-line treatment in advanced NSCLC with wild-type EGFR. Whether EGFR-TKIs should be used in EGFR wild-type patients should be considered carefully.</p> <p><i>Hinweise durch FB Med:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>study quality not further discussed</li> <li>no evidence of publication bias</li> </ul>
---	--

<p><b>Zhong N et al., 2013:</b> Chemotherapy Plus Best Supportive Care versus Best Supportive Care in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [88]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>We performed a systematic review and meta-analysis to evaluate the effects of chemotherapy plus BSC versus BSC alone on survival of patients with NSCLC.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> patients with NSCLC (Stage III/IV or advanced)</p> <p><b>Intervention:</b> chemotherapy and BSC</p> <p><b>Komparator:</b> BSC alone</p> <p><b>Endpunkte:</b> OS or treatment-related mortality</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> Nicht angegeben</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 16 RCTs (4 135)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> The quality of the trials was also assessed by pre-defined criteria using Jadad score</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Durchgeführt (Sensitivitätsanalysen)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p>Die folgende Abbildung stellt die Charakteristika der ausgewerteten Studien dar, inklusive der jeweils verglichenen Interventionen und der Bewertung der Studien nach Jadad-Score.</p>
--	--

**Table 1.** Design and characteristic of trials included in our meta-analysis.

Source	No. of patients	Sex (male, %)	Mean age, y	Stage of disease	Intervention	Jadad score
H Anderson [17]	300	63.3	64.5	Locally advanced and metastatic NSCLC	Gemcitabine plus BSC; BSC	3
The ELCVIS Group [18]	154	87.0	74.0	IIIB or IV NSCLC	Vinorelbine; BSC	4
RL Woods [19]	188	81.9	61.0	Advanced NSCLC	Cisplatin and vindesine; BSC	2
By Frances A [8,20]	204	67.2	61.0	IIIA, IIIB or IV NSCLC	Docetaxel; BSC	4
M Ranson [21]	157	75.0	64.0	IIIB or IV NSCLC	Paclitaxel Plus BSC; BSC	3
SG Spiro [22]	725	65.5	74.0	Advanced NSCLC	cisplatin-based chemotherapy plus BSC; BSC	4
L Paz-Ares [23]	539	58.1	61.3	IIIB or IV NSCLC	Pemetrexed plus BSC; BSC	4
T Ciuleanu [24]	663	73.0	60.5	IIIB or IV NSCLC	Pemetrexed plus BSC; placebo plus BSC	5
K Roszkowski [25]	207	81.6	59.3	metastatic or non-resectable localized NSCLC	Docetaxel plus BSC; BSC	2
M Helsing [26]	150	59.0	64.0	Advanced NSCLC	Carboplatin, Etoposide plus BSC; BSC	3
G Cartel [27]	102	73.0	56.6	Stage IV NSCLC	Cisplatin, cyclophosphamide, mitomycin plus BSC; BSC	2
S Kaasa [28]	87	79.3	62.0	Inoperable, extensive NSCLC	Cisplatin, etoposide; symptomatic treatment	3
BR Cellerino [29]	123	96.7	60.5	Advanced NSCLC	Cyclophosphamide, epirubicin, cisplatin, methotrexate, etoposide, and lomustine; BSC	2
PA Ganz [30]	48	89.6	NG	advanced metastatic NSCLC	Cisplatin, vinblastine plus BSC; BSC	2
BE Rapp [31]	137	74.5	NG	Advanced NSCLC	vindesine and cisplatin/cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin; BSC	1
MH Cullen [32]	351	72.4	63	Unresectable NSCLC	Mitomycin, ifosfamide, cisplatin plus palliative care; palliative care	2

**Ergebnisse zum Overall Survival:**

Von den 16 Studien konnten aus 13 Studien Ergebnisse zum OS ermittelt werden. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombination aus Chemotherapie plus BSC versus BSC allein (HR, 0.76; 95%CI, 0.69–0.84;  $P < 0.001$ ) bei geringer Heterogenität ( $I^2 = 24\%$ ,  $p = 0,201$ ).

**Ergebnisse zu Nebenwirkungen/Unerwünschten Ereignissen:**

Overall, we noted that treatment with chemotherapy plus BSC were associated with significant increase in the risks of neutropenia (RR, 31.01; 95%CI, 10.71–89.75;  $P < 0.001$ ,  $I^2 = 0\%$ ), leukopenia (RR, 11.49; 95%CI, 3.50–37.69;  $P < 0.001$ ,  $I^2 = 14\%$ ), anemia (RR, 3.85; 95%CI, 1.58–9.38;  $P = 0.003$ ,  $I^2 = 12\%$ ), infection (RR, 2,10; 95%CI, 1,04–4.25;  $P = 0.04$ ,  $I^2 = 10\%$ ), nausea/vomiting (RR, 3.82; 95%CI, 1.31–11.14;  $P = 0.01$ ,  $I^2 = 47\%$ ), alopecia (RR, 15.84; 95%CI, 1,05–239.49;  $P < 0.05$ ,  $I^2 = 80\%$ ), and ankle swelling (RR, 2,64; 95%CI, 1.61–4.33;  $P < 0.001$ ,  $I^2 = 0\%$ ). No other significant differences were identified between the effects of chemotherapy plus BSC and BSC alone.

**4. Anmerkungen/Fazit der Autoren**

Chemotherapy plus BSC increased the OS and reduced the 6-month, 12-month, and 2-year mortality of NSCLC patients.

Since nearly all the trials in our study included patients with stage III/IV disease or advanced NSCLC, the conclusions should be applicable only to patients with advanced or metastatic NSCLC.

**Limits:**

First, inherent assumptions were made for all meta-analyses, because the analyses used pooled data, either published or provided by the individual study; individual patient data or original data were unavailable, which did not allow us to perform more detailed analyses and to obtain more

comprehensive results.

Second, treatments given in those trials included second generation, third generation, and the fourth generation chemotherapy regimens, which prevented us from exploring the association between the type of chemotherapy and survival outcomes.

Third, heterogeneity among the trials is another limitation of our study. We applied a random-effect model that took possible heterogeneity into consideration and performed subgroup analyses based on several important factors to further explore the source of heterogeneity.

Fourth, data on progression-free survival were rarely available in these trials; therefore, no conclusions could be drawn.

#### **5. Hinweise der FBMed**

Kein Suchzeitraum angegeben

Es wird nicht dargestellt, welche Interventionen unter BSC subsumiert waren

## Leitlinien

<p><b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2014:</b> Management of lung cancer [66]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>In patients with NSCLC (locally advanced or metastatic disease), what is the most effective second line systemic anticancer therapy (chemotherapy, targeted therapy, EGFR Inhibitors)?</p> <p>Outcomes: Overall survival, progression-free survival, toxicity, quality of life</p>
	<p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie:</b></p> <p>systematische Recherche und Bewertung der Literatur, Entwicklung durch multidisziplinäre Gruppe von praktizierenden klinischen ExpertInnen, Expertenreview, öffentliche Konsultation</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>2005 - 2012</p> <p><b>LoE/GoR:</b></p> <p>Vgl. Anlage 1 dieser Synopse</p> <p><b>Sonstige methodische Hinweise</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Empfehlung zur gesuchten Indikation</li> <li>• Hintergrundtext (siehe unten) ohne Quellenangaben</li> </ul>
	<p><b>Empfehlungen</b></p> <p><b>First line treatment</b></p> <p><u>Kernempfehlung</u></p> <p>Systemische Therapie: First line single agent tyrosine kinase inhibitors should be offered to patients with advanced NSCLC who have a sensitising <i>EGFR</i> mutation. Adding combination systemic anticancer therapy to a TKI confers no benefit and should not be used. (A)</p> <p><u>Molecular testing of predictive biomarkers in patients with NSCLC</u></p> <p>... Other molecular abnormalities which may be tested for include anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangement .... Drugs targeting these mutations are at various stages of development.</p> <p><u>First line therapy for patients with stage IIIB and IV NSCLC</u></p> <p>Results from a meta-analysis and systematic review demonstrate the benefit of SACT for patients with advanced non-small cell lung cancer (absolute improvement in survival of 9% at 12 months versus control). <b>(LoE 1++)</b> Burdett S, Stephens R, Stewart L, Tierney J, Auperin A, Le Chevalier T, et al. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. J Clin Oncol 2008;26(28):4617-25.</p> <p>Four randomised trials of single agent SACT (gemcitabine, paclitaxel,</p>

docetaxel and vinorelbine) versus best supportive care (including radiotherapy) in patients with advanced NSCLC reveal a trend to improved quality of life with increased survival in three of the four studies. **(LoE 1+)**

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

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

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

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

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

Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced nonsmall- cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):92-8.

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

Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, Ung YC, Evans WK. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A systematic review. *J Thorac Oncol* 2010;5(2):260-74.

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

In patients who have advanced disease and a performance status <2 at the time of diagnosis of NSCLC, first line treatment should be offered according to histology. Patients with non-squamous histology demonstrated a superior survival when treated with cisplatin and pemetrexed compared with cisplatin and gemcitabine (hazard ratio (HR) 0.84, 95% CI 0.74 to 0.96, p=0.011).

Patients with squamous histology do not benefit from pemetrexed/platinum combination. **(LoE 1+)**

Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3541-51.

Scagliotti GV, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, Martins R, et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. *Eur J Cancer* 2009;45(13):2298-303.

In patients with adenocarcinoma, overall survival was statistically superior for cisplatin/pemetrexed versus cisplatin/gemcitabine (n=847; 12.6 v 10.9 months). **(LoE 1+)**

Scagliotti GV, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, Martins R, et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. *Eur J Cancer* 2009;45(13):2298-303.

EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective as first line treatment of advanced NSCLC in patients with sensitising *EGFR* mutations. The optimum treatment is orally delivered single agent therapy. TKIs significantly increased progression-free survival (PFS) (HR 0.45, 95% CI 0.36 to 0.58, P<0.0001) over SACT.230 In a European trial, the median PFS was 9.4 months in the erlotinib (TKI) group and 5.2 months in the doublet SACT group, (HR 0.42,

95% CI 0.27 to 0.64),  $p < 0.0001$ . **(LoE 1+)**

Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):239-46.

### Recommendations

- First line single agent tyrosine kinase inhibitors should be offered to patients with advanced NSCLC who have a sensitising *EGFR* mutation. Adding combination systemic anticancer therapy to a TKI confers no benefit and should not be used. (A)
- Patients who have advanced disease, are performance status 0-1, have predominantly nonsquamous NSCLC and are *EGFR* mutation negative should be offered combination systemic anticancer therapy with cisplatin and pemetrexed. (A)
- All other patients with NSCLC should be offered combination systemic anticancer therapy with cisplatin/carboplatin and a third generation agent (docetaxel, gemcitabine, paclitaxel or vinorelbine). (A)
- Platinum doublet systemic anticancer therapy should be given in four cycles; it is not recommended that treatment extends beyond six cycles. (A)

### ***second line therapy***

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

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

Second line docetaxel improved time to progression, survival and quality of life. Patient's opioid requirements and weight loss were reduced with docetaxel compared to BSC only. This was clearest in the patients who received 100 mg/m<sup>2</sup> rather than 75 mg/m<sup>2</sup> every three weeks, however the higher dose was associated with more overall toxicity, and is not recommended as standard. **(LoE 1+)**

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

Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomised phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2354-62.

Weekly docetaxel is not recommended over three-weekly due to increased toxicity. **(LoE 1+)**

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

Randomised evidence does not support the use of combination SACT as second line treatment for patients with advanced NSCLC based on an



	<p>increase in toxicity without any gain in survival. <b>(LoE 1++)</b></p> <p>Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachers FM, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27(11):1836-43.</p> <p>Second line erlotinib improves overall survival compared to BSC in patients with NSCLC. Median survival was improved with moderate toxicity. The response rate was 8.9% in the erlotinib group and less than 1% in the placebo group (p&lt;0.001); the median duration of the response was 7.9 months and 3.7 months, respectively. Progression-free survival was 2.2 months and 1.8 months, respectively (HR 0.61, adjusted for stratification categories; p&lt;0.001). Overall survival was 6.7 months and 4.7 months, respectively (HR 0.70; p&lt;0.001) in favour of erlotinib. <b>(LoE 1++)</b></p> <p>Noble J, Ellis PM, Mackay JA, Evans WK. Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: A systematic review and practice guideline. J Thorac Oncol 2006;1(9):1042-58.</p> <p>Compared with single agent docetaxel, treatment with PEM resulted in clinically equivalent efficacy outcomes, but with significantly fewer side effects in the second-line treatment of patients with advanced predominantly non-squamous cell NSCLC.</p> <p><u>Recommendations</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Second line systemic anticancer therapy with single agent docetaxel or erlotinib should be considered for patients with performance status 0-2 recurrent NSCLC who have been previously treated with first line SACT for advanced disease. <b>(A)</b></li> <li>• Second line systemic anticancer therapy with pemetrexed should be considered for patients with advanced non-squamous cell NSCLC who have been previously treated with first line SACT for advanced disease. <b>(A)</b></li> </ul>
<p><b>Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2013:</b></p> <p>Non-small cell lung cancer stage IV [3]</p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>What is the optimal second-line therapy for patients with stage IV NSCLC?</p> <hr/> <p><b>Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie:</b></p> <p>systematic literature search, evidence tables, AGREE used for retrieved guidelines, working group reviewed currency and acceptability of all relevant literature, then circulated a draft of the updated guideline to entire provincial tumour team for final feedback and approval</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>bis 2013</p> <p><b>LoE/GoR:</b></p> <p>no use of formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken</p>

into consideration when formulating the recommendations

#### *Sonstige methodische Hinweise*

- *Kein formaler Konsensusprozess beschrieben*
- *Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben*
- *no direct industry involvement in the development or dissemination of this guideline*
- *authors have not been remunerated for their contributions*
- *Some members of the Alberta Provincial Thoracic Tumour Team are involved in research funded by industry or have other such potential conflicts of interest. However the developers of this guideline are satisfied it was developed in an unbiased manner.*

#### **Freitext/Empfehlungen**

##### Recommendations

...

8. Second-line or subsequent chemotherapy options for advanced NSCLC include single-agent docetaxel or erlotinib for patients with squamous cell carcinoma histology, or single agent treatment with a drug that has not been previously used.

9. Crizotinib has been approved for second-line treatment of patients who are positive for ALK-rearrangements from the pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) and has also been approved for provincial coverage in Alberta.

...

##### Discussion and literature

#### **Second-line chemotherapy**

The Alberta Provincial Thoracic Tumour Team recommends therapy with single-agent docetaxel or erlotinib for patients with squamous cell carcinoma histology, or single-agent PEM for patients with adenocarcinoma tumour histology in the second-line treatment of advanced NSCLC (recommendation #8). All three agents have been reported to produce similar rates of response and overall survival, therefore the choice of which agent to use will depend on the patient's tumour histology, comorbidities, toxicity from previous treatments, risk for neutropenia, smoking history, and patient convenience and preference.

**85.** Stinchcombe TE, Socinski MA. Considerations for second-line therapy of non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 1:28-36.

**86.** Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. May 2000;18(10):2095-2103.

**87.** Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. Jun 2000;18(12):2354-2362.

**88.** Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously

treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer*. Feb 2004;43(2):183-194.

**89.** Gridelli C, Gallo C, Di Maio M, et al. A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study. *Br J Cancer*. Dec 13 2004;91(12):1996-2004.

**90.** Camps C, Massuti B, Jimenez A, et al. Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial. *Ann Oncol*. Mar 2006;17(3):467-472.

**91.** Chen YM, Shih JF, Perng RP, Tsai CM, Whang-Peng J. A randomized trial of different docetaxel schedules in non-small cell lung cancer patients who failed previous platinum-based chemotherapy. *Chest*. Apr 2006;129(4):1031-1038.

**92.** Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, et al. Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. *J Clin Oncol*. Nov 20 2005;23(33):8389-8395.

**93.** Gervais R, Ducolone A, Breton JL, et al. Phase II randomised trial comparing docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. Jan 2005;16(1):90-96.

**94.** Lai CL, Tsai CM, Chiu CH, et al. Phase II randomized trial of tri-weekly versus days 1 and 8 weekly docetaxel as a second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. Dec 2005;35(12):700-706.

**95.** Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, et al. Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. Apr 10 2007;25(11):1377-1382.

**96.** Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. May 1 2004;22(9):1589-1597.

**97.** Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist*. Mar 2009;14(3):253-263.

**98.** Weiss GJ, Langer C, Rosell R, et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. Sep 20 2006;24(27):4405-4411.

**99.** Vansteenkiste J, Solomon B, Boyer M, et al. Everolimus in combination with pemetrexed in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy: a phase I study using a novel, adaptive Bayesian dose-escalation model. *J Thorac Oncol*. Dec 2011;6(12):2120-2129.

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

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

**102.** Ciuleanu T, Stelmakh L, Ciceanu S, Esteban E. Erlotinib versus docetaxel or pemetrexed as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor prognosis: efficacy and safety results from the phase III TITAN study. . In: *Oncol JT*, ed. Vol 52010.

**103.** LeCaer H, Greillier L, Corre R, et al. A multicenter phase II randomized trial of gemcitabine followed by erlotinib at progression, versus the reverse sequence, in vulnerable elderly patients with advanced non small-cell lung cancer selected with a comprehensive geriatric assessment (the GFPC 0505 study). *Lung Cancer*. Jul 2012;77(1):97-103.

**104.** Parikh PM, Vaid A, Advani SH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of single-agent oral talactoferrin in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer that progressed after chemotherapy. *J Clin Oncol*. Nov 1 2011;29(31):4129-4136.

**105.** Azzoli CG, Patel JD, Krug LM, et al. Pralatrexate with vitamin supplementation in patients with previously treated, advanced non-small cell lung cancer: safety and efficacy in a phase 1 trial. *J Thorac Oncol*. Nov 2011;6(11):1915-1922.

### **Treatments for ALK-Positive Rearrangements**

EML4-ALK fusion gene is present in approximately two to seven percent of such tumours, and is mutually exclusive with K-Ras and EGFR mutations.

**112.** Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. Aug 2 2007;448(7153):561-566.

ALK translocations have been noted in never-smokers, patients with adenocarcinoma and younger patients.

**113.** Kim DW, Ahn MJ, Shi Y, et al. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Paper presented at: 2012 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology 2012.

Patients with ALK translocations appear to be less sensitive to EGFR inhibitors and standard CT than those without.

**114.** Ramalingam SS, Owonikoko TK, Khuri FR. Lung cancer: New biological insights and recent therapeutic advances. *CA Cancer J Clin.* Mar-Apr 2011;61(2):91-112.

In a recent phase I study, Kwak and colleagues reported a response rate of 57 percent and a stable disease rate of 33 percent in 82 patients with advanced NSCLC who were treated with second-, third-, or fourth-line crizotinib.

**115.** Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* Oct 28 2010;363(18):1693-1703.

Lee et al conducted a retrospective analysis of 1 166 patients to investigate outcome rates of patients with advanced NSCLC who were managed in the pre-ALK inhibitor era. OS rates were compared across three groups: patients who were ALK-positive, patients who were EGFR-positive and patients who were ALK and EGFR wild types. The median OS rates in these groups were 12.2 months, 29.6 months and 19.3 months, respectively. Median PFS rates were similar in all groups although PFS rates for patients who received EGFR TKIs was shorter in ALK-positive patients compared to other groups.

**116.** Lee JK, Park HS, Kim DW, et al. Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* Jul 15 2012;118(14):3579-3586.

In the pre ALK-inhibitor era, therefore, ALK-positive patients experienced shorter survival on par with wild type patients. In addition, ALK-positive patients were more resistant to EGFR TKI treatment than wild type patients.

Recently, a phase II clinical trial by Kim et al (see above) and a phase III clinical trial by Shaw et al. investigated the efficacy and safety of crizotinib; building off the results from an earlier phase I, single-arm clinical trial by Camidge et al. In the study by Kim et al, published as an abstract at the ASCO 2012 conference, patients with ALK-positive NSCLC were given 250mg BID crizotinib in three-week cycles. An ORR of 53% and 12-week DCR of 85% was observed with a median PFS of 8.5 months. Significant improvements in post-treatment pain, cough, and global QoL were reported. In the phase III clinical trial conducted by Shaw et al, also published as an abstract, this time at the ESMO 2012 conference, crizotinib was compared to standard CT for advanced NSCLC. Like before, 250mg BID crizotinib was administered to 173 patients with another 174 patients receiving either 500mg/m<sup>2</sup> PEM (57%) or 75mg/m<sup>2</sup> docetaxel (41%). Crizotinib prolonged PFS to median of 7.7 months from 3 months for those treated with standard CT (HR 0.49, CI 0.37-0.64, p<0.0001). The ORR was significantly higher in those treated with crizotinib (65% vs. 20%; p<0.0001). The OS data were still not mature. As there was significant crossover from the standard CT group to the crizotinib group it is possible that OS results may not significantly differ. That said, however, the authors believe crizotinib should be the new standard

	<p>of care for individuals with ALK-positive advanced NSCLC.</p> <p><b>117.</b> Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (PROFILE 1007). Paper presented at: Congress of the European Society for Medical Oncology 20122012.</p> <p><b>118.</b> Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. <i>Lancet Oncol.</i> Oct 2012;13(10):1011-1019.</p> <p>As a result of these, and other promising results, the US FDA have approved crizotinib for patients with ALK-positive advanced or metastatic NSCLC.</p> <p><b>119.</b> Kimura H, Nakajima T, Takeuchi K, et al. ALK fusion gene positive lung cancer and 3 cases treated with an inhibitor for ALK kinase activity. <i>Lung Cancer.</i> 2012;75(1):66-72.</p> <p>The results of these early trials are promising, and, along with other clinical trials currently underway, may strengthen support for the role of prospective genotyping in the selection of therapy for patients with advanced NSCLC. Indeed, guidelines from the National Comprehensive Cancer Network and the European Society for Medical Oncology now recommend ALK gene rearrangement testing to better treat those patients with advanced NSCLC who are ALK-positive.</p>
<p><b>Brodowicz T et al., 2012:</b></p> <p>Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer [10]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>It is the aim of the present consensus to summarize minimal quality-oriented requirements for individual patients with NSCLC in its various stages based upon levels of evidence in the light of a rapidly expanding array of individual therapeutic options.</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie:</b></p> <p>evidence-based consensus from experts from Europe and the United States based on systematic literature search</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>bis 12/2009</p> <p><b>LoE/GoR:</b></p> <p>Levels of Evidence [I–V] and Grades of Recommendation [A–D] as used by the American Society of Clinical Oncology</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Kein formaler Konsensusprozess beschrieben</i></li> <li>• <i>Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben</i></li> <li>• <i>14 author disclosures given, remaining authors have declared no conflicts of interest</i></li> </ul> <hr/> <p><b>Freitext/Empfehlungen</b></p> <p><u>second-line systemic therapy</u></p> <p>1 The data from RCTs on second-line therapy are sufficient to recommend</p>

either a cytotoxic agent (docetaxel for squamous NSCLC [II,B] or PEM for nonsquamous NSCLC [II,B]) or the EGFR TKI erlotinib [I,B].

2 An EGFR TKI should be strongly considered in patients with EGFR-activating mutations in their tumors who have not received it as first-line treatment [II,B]. Sequencing of chemotherapy after EGFR TKIs has not been defined and remains an important open issue.

Barlesi F, Jacot W, Astoul P, Pujol JL. Second-line treatment for advanced nonsmall cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer* 2006;51(2): 159–172.

Weiss GJ, Rosell R, Fossella F et al. The impact of induction chemotherapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2007; 18(3): 453–460.

Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18(10): 2095–2103.

Fossella FV, DeVore R, Kerr RN et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18(12): 2354–2362.

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(9): 1589–1597.

Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated nonsmall-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372(9652): 1809–1818.

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

Thatcher N, Chang A, Parikh P et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366(9496): 1527–1537.

Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K et al. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008; 26(26): 4268–4275.

Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr., et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol* 2003; 21(20): 3798–3807.

#### targeted treatment options

...

3 Patients with EML4-ALK fusion tumors benefit from specific targeted therapy against EML4-ALK fusion. The role of routinely carried out EML4-ALK fusion testing for clinical practice is awaiting the results from ongoing clinical trials.

EML4-ALK fusion: The fusion gene EML4-Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) was first reported in NSCLC only a few years ago.

Soda M, Choi YL, Enomoto M et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448(7153): 561–566.

A clinical dose-escalation phase I study with an oral MET and ALK inhibitor PF-02341066 showed for NSCLC patients with tumors harboring an activating ALK gene fusion an objective RR of 64% and a disease control rate of 90%.

	<p>Bang Y, KE , Shaw AT, Kwak EL. Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2010; 28: 3.</p> <p>Although the ALK fusion either with EML4 or with other fusion partners is relatively infrequent in NSCLC (4%–5%), there still is a substantial number of patients who might have a significant clinical benefit from this well-tolerated therapy.</p> <p>Choi YL, Soda M, Yamashita Y et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. N Engl J Med 2010; 363(18): 1734–1739.</p>
<p><b>Ramnath et al., 2013:</b></p> <p>Treatment of Stage III Non-small Cell Lung Cancer [64]</p>	<p>Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines</p> <p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>updates the published clinical trials since the last American College of Chest Physicians guidelines to make treatment recommendations for this controversial subset of patients</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <p>Siehe <i>Socinski et al., 2013</i></p> <hr/> <p><b><i>Infiltrative Stage III (N2,3) Non-small Cell Lung Cancer</i></b></p> <p>2.3.1. In patients with infiltrative stage III (N2,3) non-small cell lung cancer (NSCLC) and performance status 0-1 being considered for curative-intent treatment, radiotherapy alone is not recommended (<b>Grade 1A</b>) .</p> <p>2.3.2. In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and performance status 0-1 being considered for curative-intent treatment, combination platinum-based chemotherapy and radiotherapy (60-66 Gy) are recommended (<b>Grade 1A</b>) . <i>Remark:</i> Dose escalation of radiotherapy is not recommended (except in a clinical trial). <i>Remark:</i> For patients with stage IIIB NSCLC, once daily thoracic radiotherapy plus platinum-based doublet chemotherapy is recommended.</p> <p>2.3.3. In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC, performance status 0-1, and minimal weight loss being considered for curative-intent treatment, concurrent chemoradiotherapy is recommended over sequential chemoradiotherapy (<b>Grade 1A</b>) . <i>Remark:</i> We cannot currently recommend for or against induction chemotherapy (ie, before) concurrent chemoradiotherapy, and patients should be referred for clinical trials to answer this question. <i>Remark:</i> We cannot currently recommend for or against consolidation chemotherapy (ie, after) concurrent chemoradiotherapy, and patients should be referred to clinical trials to answer this question.</p> <p>2.3.4. In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC with a complete response after treatment with concurrent chemoradiotherapy, we suggest that prophylactic cranial irradiation should not be given (outside of a clinical trial) (<b>Grade 2C</b>) .</p> <p>2.3.5.</p>

	<p>In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and performance status 0-1 being considered for curative-intent treatment, treatment with neoadjuvant (induction) chemotherapy or chemoradiotherapy followed by surgery is not recommended (<b>Grade 1C</b>) .</p> <p>2.3.6. In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and performance status 2 or those with substantial weight loss ( . 10%), concurrent chemoradiotherapy is suggested but with careful consideration of the potential risks and benefits (<b>Grade 2C</b>) . <i>Remark:</i> Patient-related and tumor-related factors can influence the balance of risks vs benefits; patient preferences should also play a significant role.</p> <p>2.3.7. In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC, performance status 0-1, and minimal weight loss being considered for curative-intent treatment, a platinum-based doublet chemotherapy is suggested (<b>Grade 2C</b>). <i>Remark :</i> An optimal agent to be combined with platinum cannot be defined; one should choose a regimen with an acceptable toxicity profile for the individual patient among several combinations that have demonstrated activity when used concurrently with radiation in stage III NSCLC.</p> <p>2.3.8. In patients with symptomatic infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and either performance status 3-4, comorbidities, or disease too extensive to treat with curative intent, palliative radiotherapy is recommended. The fractionation pattern should be chosen based on the physician's judgment and patient's needs (<b>Grade 1C</b>).</p> <p><b>Adjuvant Therapy</b></p> <p>4.5.3. In patients with resected NSCLC (R0) who were found to have incidental (occult) N2 disease (IIIA) despite thorough preoperative staging and who have good performance status, adjuvant platinum-based chemotherapy is recommended (<b>Grade 1A</b>) . <i>Remark :</i> We suggest this should typically involve a doublet regimen for 3 to 4 cycles initiated within 12 weeks.</p> <p>4.5.4. In patients with R0 resected NSCLC who were found to have incidental (occult) N2 disease (IIIA) despite thorough preoperative staging, sequential adjuvant radiotherapy is suggested when concern for a local recurrence is high (<b>Grade 2C</b>) . <i>Remark :</i> Adjuvant postoperative radiotherapy reduces the incidence of local recurrence, but it is unclear whether it improves survival. <i>Remark:</i> Adjuvant chemotherapy should be used initially followed by radiotherapy; concurrent chemoradiotherapy is not recommended (except in a clinical trial).</p> <p>4.5.5. In patients with NSCLC who were found to have incidental (occult) N2 disease (IIIA) despite thorough preoperative staging and were incompletely resected (R1,2), combined postoperative concurrent chemotherapy and radiotherapy is suggested (<b>Grade 2C</b>) . <i>Remark:</i> Incomplete resection (R1,2) does not appear to confer a survival benefit over no resection.</p>
<p><b>Socinski et al., 2013:</b></p>	<p>Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines</p>



Treatment of Stage IV Non-small Cell Lung Cancer [71]

### 1. Fragestellung

to update the previous edition of the American College of Chest Physicians Lung Cancer Guidelines

Stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) is a treatable, but not curable, clinical entity in patients given the diagnosis at a time when their performance status (PS) remains good.

### 1. Methodik

A writing committee was assembled and approved according to ACCP policies as described in the methodology article of the lung cancer guidelines.

#### Suchzeitraum:

bis 12/2011

#### LoE

nicht ausgeführt, lediglich: Documentation and Appraisal Review Tool (DART)

#### GoR ACCP Grading System

Table 1—Strength of the Recommendations Grading System

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

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

#### Literatursuche:

focused primarily on randomized trials, selected metaanalyses, practice guidelines, and reviews. In addition, phase 2 controlled studies that provided relevant information (eg, for toxicity or particular patient subgroups) were included.

## 2. Empfehlungen

### **General Approach**

2.1.1. In patients with a good performance status (PS) (ie, Eastern Cooperative Oncology Group [ ECOG] level 0 or 1) and stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC), a platinum-based chemotherapy regimen is recommended based on the survival advantage and improvement in quality of life (QOL) over best supportive care (BSC) .**(Grade 1A)**

*Remark:* Patients may be treated with several chemotherapy regimens (carboplatin and cisplatin are acceptable, and can be combined with paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, pemetrexed or vinorelbine)

2.2.2. In patients with stage IV NSCLC and a good PS, two-drug combination chemotherapy is recommended. The addition of a third cytotoxic chemotherapeutic agent is not recommended because it provides no survival benefit and may be harmful. **(Grade 1A)**

### **First Line Treatment**

3.1.1.1. In patients receiving palliative chemotherapy for stage IV NSCLC, it is recommended that the choice of chemotherapy is guided by the histologic type of NSCLC **(Grade 1B)**.

*Remark:* The use of pemetrexed (either alone or in combination) should be limited to patients with nonsquamous NSCLC.

*Remark:* Squamous histology has not been identified as predictive of better response to any particular chemotherapy agent.

3.2.1.1. In patients with known epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and stage IV NSCLC, first-line therapy with an EGFR tyrosine kinase inhibitor (gefitinib or erlotinib) is recommended based on superior response rates, progression-free survival and toxicity profiles compared with platinum-based doublets **(Grade 1A)** .

3.3.1.1. Bevacizumab improves survival combined with carboplatin and paclitaxel in a clinically selected subset of patients with stage IV NSCLC and good PS (nonsquamous histology, lack of brain metastases, and no hemoptysis). In these patients, addition of bevacizumab to carboplatin and paclitaxel is recommended **(Grade 1A)** .

3.3.1.2. In patients with stage IV non-squamous NSCLC and treated, stable brain metastases, who are otherwise candidates for bevacizumab therapy, the addition of bevacizumab to firstline, platinum-based chemotherapy is a safe therapeutic option **(Grade 2B)** .

*Remark :* No recommendation can be given about the use of bevacizumab in

patients receiving therapeutic anticoagulation or with an ECOG PS of 2.

### ***Maintenance Therapy***

3.4.4.1. In patients with stage IV non-squamous NSCLC who do not experience disease progression after 4 cycles of platinum-based therapy (which does not include pemetrexed), treatment with switch maintenance pemetrexed is suggested (**Grade 2B**) .

3.4.4.2. In patients with stage IV NSCLC, switch maintenance therapy with chemotherapy agents other than pemetrexed has not demonstrated an improvement in overall survival and is not recommended (**Grade 1B**) .

3.4.4.3. In patients with stage IV non-squamous NSCLC who do not experience disease progression after 4 cycles of platinum-pemetrexed therapy, continuation pemetrexed maintenance therapy is suggested (**Grade 2B**) .

3.4.4.4. In patients with stage IV NSCLC who do not experience disease progression after 4 cycles of platinum-based double agent chemotherapy, maintenance therapy with erlotinib is suggested (**Grade 2B**) .

3.5.1.1. In patients with stage IV NSCLC the addition of cetuximab in combination with chemotherapy is suggested not to be used outside of a clinical trial (**Grade 2B**) .

### ***Second and Third Line Treatment***

4.1.1. In patients with stage IV NSCLC who have good PS (ECOG 0-2), second-line treatment with erlotinib or docetaxel (or equivalent single-agent such as pemetrexed) is recommended (**Grade 1A**) .

4.1.2. In patients with stage IV NSCLC who have good PS (ECOG 0-2), third-line treatment with erlotinib improves survival compared with BSC and is recommended (**Grade 1B**) .

*Remark:* No recommendation can be given about the optimal chemotherapeutic strategy in patients with stage IV NSCLC who have received three prior regimens for advanced disease.

### ***Special Patient Populations and Considerations***

5.1.1. In elderly patients (age > 69–79 years) with stage IV NSCLC who have good PS and limited co-morbidities, treatment with the two drug combination of monthly carboplatin and weekly paclitaxel is recommended (**Grade 1A**) .

*Remark:* In patients with stage IV NSCLC who are 80 years or over, the benefit of chemotherapy is unclear and should be decided based on individual circumstances.

6.2.1. For patients with stage IV NSCLC with a PS of 2 in whom the PS is caused by the cancer itself, double agent chemotherapy is suggested over single agent chemotherapy (**Grade 2B**) .

6.2.2. In patients with stage IV NSCLC who are an ECOG PS of 2 or greater,

	<p>it is suggested not to add bevacizumab to chemotherapy outside of a clinical trial (Grade 2B) .</p> <p>7.1.1. In patients with stage IV NSCLC early initiation of palliative care is suggested to improve both QOL and duration of survival (<b>Grade 2B</b>) .</p>
<p><b>Ellis PM et al., 2014:</b></p> <p>Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline[12]</p>	<p>A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO)</p> <p><b>1. Fragestellungen</b></p> <p>1. In patients with advanced non–small-cell lung cancer (NSCLC) who have not received any chemotherapy (chemo-naive), is first-line therapy with the epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib superior to platinum-based chemotherapy for clinical meaningful outcomes (overall survival, progression-free survival (PFS), response rate and quality of life)?</p> <p>2. In patients with advanced NSCLC who have progressed on platinum-based chemotherapy, does subsequent therapy with EGFR inhibitors gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib improve overall survival or PFS? Is there a preferred sequence for second-line therapy with an EGFR inhibitor or chemotherapy?</p> <p>3. In patients with advanced stage IIIB or IV NSCLC who have received initial first-line platinum-based chemotherapy, does maintenance therapy with erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib or icotinib improve overall survival or PFS?</p> <p>4. What are the toxicities associated with gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib?</p> <p><b>Empfehlungen</b></p> <p><b>Recommendation 1a</b></p> <p>First-line therapy with an EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) is not recommended in unselected (patients who have not undergone mutation testing) or clinically selected populations of patients. Available data would suggest that first-line EGFR TKI is inferior to platinum-based chemotherapy in this group of NSCLC patients.</p> <p>The use of clinical characteristics such as Asian ethnicity, female sex, adenocarcinoma histology and light/never smoking status is not recommended to select patients for first-line EGFR TKI therapy, as this strategy does not reliably select patients who have mutations.</p> <p><i>Key Evidence:</i></p> <p>Twenty-six randomized first-line studies in unselected and clinically selected populations were used to formulate this recommendation. The results of these trials showed no benefit for the use of an EGFR inhibitor in unselected and clinically selected patients</p>

**Recommendation 1b**

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

*Qualifying Statement:*

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

*Key Evidence:*

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

- Six trials were included in the initial meta-analysis that showed a hazard ratio (HR) of 0.35 (95% confidence interval (CI), 0.28-0.45;  $p < 0.00001$ ).
- A second meta-analysis done on PFS that included subsets of EGFR-positive patients from first-line trials had similar results with an HR of 0.38 (95% CI, 0.31-0.44;  $p < 0.00001$ ).

All seven trials showed a decrease in adverse effects with an EGFR inhibitor compared to chemotherapy.

**Recommendation 2**

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

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

*Qualifying Statements:*

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

the use of either erlotinib or gefitinib in this situation.

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

### **Key Evidence**

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

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

### **Recommendation 3**

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

#### *Qualifying Statements*

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

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

	<p>maintenance therapy as soon as possible.</p> <p>This recommendation applies to both EGFR mutation positive and wild-type patients.</p> <p><b>Key Evidence</b></p> <p>Six studies evaluated the use of an EGFR inhibitor in the maintenance setting .</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Two of the trials reported a statistically significant survival benefit with erlotinib: one for response rate (p=0.0006) when compared to placebo (47) and one for progression-free survival when combined with bevacizumab against bevacizumab alone (p&lt;0.001) .</li> <li>• One study comparing erlotinib and gemcitabine did not report significance but found a higher response rate with erlotinib (15% vs 7%) and 9.1 months vs 8.3 months for overall survival .</li> <li>• Two trials evaluating gefitinib found a statistically significant benefit for PFS in the maintenance setting, p&lt;0.001 when combined with chemotherapy and against chemotherapy (48) and p&lt;0.0001 compared to a placebo .</li> <li>• Another trial evaluated gefitinib and showed a higher response rate, but this was not significant (p=0.369) .</li> </ul> <p><b>Recommendation 4</b></p> <p>The most common toxicities from EGFR inhibitors were diarrhea and rash. Fatigue was also noted to be more prevalent with EGFR inhibitors. Rarer adverse events include interstitial lung disease (ILD). The newer TKIs (icotinib, dacomitinib and afatinib) were noted to have greater incidence of diarrhea, dermatitis and hepatotoxicity.</p> <p><b>Key Evidence</b></p> <p>Two randomized phase II trials , each involving more than 200 patients randomized to either 250 mg or 500 mg of gefitinib daily, identified that grade 3 or 4 toxicity was higher with the higher dose gefitinib. Interstitial lung disease-type events occurred in only one of the two trials, and only with 500 mg/day gefitinib (1% of patients) .</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• One study comparing dacomitinib to erlotinib identified a greater predilection to diarrhea, dermatitis and paronychia with dacomitinib .</li> <li>• One study comparing icotinib to gefitinib identified a greater incidence of elevated liver transaminases with gefitinib (12.6% vs 8%).</li> </ul>
<p><b>Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2012:</b></p> <p>Non-small cell</p>	<p><b>1. Fragestellungen</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. What are the recommended treatment options for patients with operable stage III non-small cell lung cancer?</li> <li>2. What are the recommended treatment options with curative intent for patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer?</li> <li>3. When is palliation recommended, and what are the recommend</li> </ol>

lung cancer - stage III. Alberta Health Services [2]	Update der Version von 2008
	<p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie:</b></p> <p>systematic literature search, evidence tables, AGREE used for retrieved guidelines, working group reviewed currency and acceptability of all relevant literature, then circulated a draft of the updated guideline to entire provincial tumour team for final feedback and approval</p> <p><b>Population:</b></p> <p>NSCLC, adult patients over the age of 18 years</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>bis 2013</p> <p><b>LoE/GoR:</b></p> <p>no use of formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations</p> <p><b>Sonstige methodische Hinweise</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein formaler Konsensusprozess beschrieben</li> <li>• Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben</li> <li>• no direct industry involvement in the development or dissemination of this guideline</li> <li>• authors have not been remunerated for their contributions</li> </ul>
<p><b>3. Empfehlungen</b></p> <p><b>Curative Intent Treatment for Inoperable Disease</b></p> <p>6. Combined concurrent chemo-radiation is recommended for inoperable stage III patients with good performance status (ECOG 0-2), minimal weight loss, good pulmonary reserve, and tumour and anatomy conformation permitting radical dose radiation without expected severe normal tissue toxicity.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin-based chemotherapy (with either etoposide or vinorelbine) and thoracic radiation of 55Gy in 25 fractions to 66Gy in 33 fractions is the recommended treatment option.</li> </ul> <p>7. For patients with borderline performance status or moderate weight loss (5-10%), concurrent or sequential chemo-radiation or higher dose hypofractionated radiation are options.</p> <p><b>Treatment for T1-3N2 Disease</b></p> <p>8. Concurrent chemo-radiation is recommended for pre-operatively diagnosed N2 disease. Cisplatin-based chemotherapy (with either etoposide or vinorelbine) and thoracic radiation of 55 Gy in 25 fractions to 66 Gy in 33</p>	



	<p>fractions is the recommended treatment option. Additional cycles of chemotherapy can be considered for bulky disease.</p> <p>9. In select patients, neoadjuvant chemoradiotherapy followed by lobectomy can be considered. Pre-operative pathologically diagnosed N2 disease is not recommended to undergo surgical resection alone.</p> <p>10. For patients with N2 disease discovered intra-operatively where complete resection of the lymph nodes and primary tumour is technically possible, completion of the planned lung resection is recommended.</p> <p>11. In patients with N2 disease discovered intra-operatively, platinum-based adjuvant chemotherapy is recommended. Adjuvant radiotherapy can be considered in select patients.</p> <p><b>Palliative Treatment for Inoperable Disease</b></p> <p>12. In patients where lung reserve precludes radical radiotherapy, palliative chemotherapy and/or palliative radiotherapy are recommended.</p> <p>13. Palliative chemotherapy options include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1st line: platinum-based doublets</li> <li>• 2nd line: docetaxel, erlotinib or pemetrexed</li> </ul> <p>14. For symptomatic patients with poor performance status (ECOG&gt;2) and/or significant weight loss (usually defined as &gt;10% in previous 3 months), radiotherapy for symptom palliation is recommended. Dose-fractionation schedule options include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20Gy in 5 fractions or 30Gy in 10 fractions</li> <li>• Single fractions of radiotherapy less than 10Gy may be appropriate in some clinical circumstances such as poor performance status or patient travel distance.</li> <li>• Split course radiation can also be used in select cases.</li> </ul>
<p><b>Azzoli et al., 2010:</b></p> <p>American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer [5]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To update its recommendations on the use of chemotherapy for advanced stage non-small-cell lung cancer (NSCLC), ASCO convened an Update Committee of its Treatment of Unresectable NSCLC Guideline Expert Panel. ASCO first published a guideline on this topic in 1997 and updated it in 2003.<sup>2</sup> The current version covers treatment with chemotherapy and biologic agents and molecular markers for stage IV NSCLC and reviews literature published from 2002 through May 2009.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p>The recommendations in this guideline were developed primarily on the basis of statistically significant improvements in overall survival (OS) documented in prospective RCTs. Treatment strategies demonstrated to improve only progression-free survival (PFS) prompted greater scrutiny regarding issues such as toxicity and quality of life.</p>

**Suchzeitraum:**

2002 bis 07/2008

**GoR, LoE**

Keine Angabe in der zusammenfassenden Darstellung (vgl. Anlage 3)

**3. Empfehlungen**

The recommendations are designated as follows: First-line therapy recommendations begin with A, second-line recommendations with B, third-line recommendations with C, and molecular analysis recommendations with D.

**First-Line Chemotherapy**

In this summary, the term chemotherapy refers to any anticancer drug, regardless of its mechanism of action (ie, cytotoxic and biologic drugs are included).

**Recommendation A1.** Evidence supports the use of chemotherapy in patients with stage IV non–small-cell lung cancer with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/Zubrod PS 0, 1, and possibly 2. (Note: Stage IV as defined by the International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project, for the seventh edition of the TNM Classification of Malignant Tumors.)

**Recommendation A2.** In patients with PS 0 or 1, evidence supports using a combination of two cytotoxic drugs for firstline therapy. Platinum combinations are preferred over nonplatinum combinations because they are superior in response rate, and marginally superior in OS. Nonplatinum therapy combinations are reasonable in patients who have contraindications to platinum therapy. Recommendations A8 and A9 address whether to add bevacizumab or cetuximab to first-line cytotoxic therapy.

**Recommendation A3.** Available data support use of singleagent chemotherapy in patients with a PS of 2. Data are insufficient to make a recommendation for or against using a combination of two cytotoxic drugs in patients with a PS of 2.

**Comment.** PS is the most important prognostic factor for patients with stage IV NSCLC; patients with a PS of 0 to 1 live longer than patients with a PS of 2, regardless of therapy. Use of single-agent vinorelbine, docetaxel, or paclitaxel has led to improved survival in phase III comparisons versus best supportive care in patients with a PS of 0 to 2. Because of concerns about toxicity and drug tolerance, patients with stage IV NSCLC and a PS of 2 are routinely excluded from prospective trials of novel **Recommendation A4.** The evidence does not support the selection of a specific first-line chemotherapy drug or combination based on age alone.

**Comment.** Clinical trial data since the 2003 update reinforce the recommendation that age alone should not be used to select chemotherapy

for patients with stage IV NSCLC. Older patients may experience more toxicity from cytotoxic chemotherapy than younger patients but may garner an equal amount of benefit. The guideline emphasizes that physiologic age and PS are more important in treatment selection.

**Recommendation A5.** The choice of either cisplatin or carboplatin is acceptable. Drugs that may be combined with platinum include the third-generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine. The evidence suggests that cisplatin combinations have a higher response rate than carboplatin and may improve survival when combined with third-generation agents. Carboplatin is less likely to cause nausea, nephrotoxicity, and neurotoxicity than cisplatin but more likely to cause thrombocytopenia.

**Comment.** Cisplatin is slightly more effective than carboplatin but also has more adverse effects. Therefore, either is acceptable, depending on the individual.

**Recommendation A6.** In patients with stage IV NSCLC, first-line cytotoxic chemotherapy should be stopped at disease progression or after four cycles in patients whose disease is not responding to treatment. Two-drug cytotoxic combinations should be administered for no more than six cycles. For patients who have stable disease or who respond to first-line therapy, evidence does not support the continuation of cytotoxic chemotherapy until disease progression or the initiation of a different chemotherapy before disease progression.

**Comment.** With the advent of drugs that improve survival for patients with progressive cancer after first-line chemotherapy (ie, second-line drugs), there is renewed interest in whether initiation of a non-cross-resistant drug immediately after completion of first-line therapy may improve survival. There have been some preliminary results on such a strategy, but until more mature data are presented showing a survival benefit, these results suggest that PFS, but not OS, may be improved either by continuing an effective chemotherapy beyond four cycles or by immediately initiating alternative chemotherapy. The improvement in PFS is tempered by an increase in adverse effects from additional cytotoxic chemotherapy. Special announcement:

The FDA approved a new indication for pemetrexed for maintenance therapy in patients with advanced NSCLC on July 2, 2009, when this guideline went to press. The data supporting this change were recently presented and were outside the scope of the comprehensive data review for this guideline. The recommendation recommendation on maintenance therapy in this guideline will be updated pending consideration of recently published relevant data.

**Recommendation A7.** In unselected patients, erlotinib or gefitinib should not be used in combination with cytotoxic chemotherapy as first-line therapy. In unselected patients, evidence is insufficient to recommend single-agent erlotinib or gefitinib as first-line therapy. The first-line use of gefitinib may be

recommended for patients with activating *EGFR* mutations. If *EGFR* mutation status is negative or unknown, then cytotoxic chemotherapy is preferred (see Recommendation A2).

**Comment.** There is no current evidence that adding an epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor to cytotoxic chemotherapy as first-line treatment is beneficial. In addition, there is no current evidence that erlotinib monotherapy is beneficial in the first-line setting in unselected patients. There is evidence that first-line gefitinib monotherapy improves PFS and has less adverse events compared with carboplatin and paclitaxel in patients of Asian ethnicity who are former or light smokers or have never smoked. In a recent trial, patients with tumors with *EGFR* mutations receiving gefitinib experienced longer PFS, and those whose tumors lacked *EGFR* mutations had longer PFS with chemotherapy. The *EGFR* mutation status of most patients' tumors, however, is negative or unknown. Current evidence is insufficient to recommend the routine use of molecular markers to select systemic treatment for patients with metastatic NSCLC (Recommendation D1). In cases in which the *EGFR* mutation status is negative or unknown, cytotoxic chemotherapy is preferred.

**Recommendation A8.** Based on the results of one large phase III RCT, the Update Committee recommends the addition of bevacizumab, 15 mg/kg every 3 weeks, to carboplatin/ paclitaxel, except for patients with squamous cell carcinoma histologic type, brain metastases, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG PS greater than 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression.

**Comment.** Because of bleeding events and deaths observed in earlier clinical trials using bevacizumab for NSCLC, use of this drug was restricted in phase III testing, which informed the list of exclusion criteria in the recommendation. A recent trial suggested that there may be differences in outcomes depending on which chemotherapy regimen is combined with bevacizumab and also suggested that a lower dose of bevacizumab may be as effective as a high dose; however, OS benefit has not yet been shown from combining bevacizumab with other cytotoxic chemotherapy regimens. The duration recommendation is based on the design of RCTs of bevacizumab. The optimal duration of bevacizumab beyond chemotherapy has not yet been determined.

**Recommendation A9.**

On the basis of the results of one large phase III RCT, clinicians may consider the addition of cetuximab to cisplatin/ vinorelbine in first-line therapy in patients with an EGFR-positive tumor as measured by immunohistochemistry. Cetuximab may be continued, as tolerated, until disease progression.

**Comment.** Eligibility for this phase III RCT required that all patients have

their tumor tested for EGFR expression by immunohistochemistry and that at least one tumor cell stained positive. This trial showed a benefit in OS and response rate with the addition of cetuximab to this chemotherapy doublet. The OS benefit may not directly translate to all chemotherapy regimens. The duration recommendation is based on the design of RCTs on cetuximab. However, the optimal duration of treatment with cetuximab beyond chemotherapy is not known.

### **Second-Line Chemotherapy**

**Recommendation B1.** Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate PS when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy.

**Comment.** In addition to considering optimal regimen, the guideline evaluated data on schedules of administration for second-line therapy, which were available only for docetaxel. These data do not show any differences in efficacy of docetaxel based on schedule. A weekly schedule appears less toxic than a schedule of every 3 weeks, especially for hematologic toxicities.

The data on combination biologic therapy as second-line therapy are limited to the combination of bevacizumab and erlotinib. At publication time, there were no published RCTs with positive results for OS using this combination. There are no data available on the optimal duration of second-line therapy. Phase III clinical trials of docetaxel, erlotinib, gefitinib, and pemetrexed allowed patients to continue chemotherapy, as tolerated, until disease progression.

#### **Recommendation B2.**

The evidence does not support the selection of a specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone.

**Comment.** There is a paucity of research on people considered elderly who are receiving second-line therapy. The available evidence shows that benefits and toxicity do not differ by age.

### **Third-Line Chemotherapy**

#### **Recommendation C1.**

When disease progresses on or after second-line chemotherapy, treatment with erlotinib may be recommended as third-line therapy for patients with PS of 0 to 3 who have not received prior erlotinib or gefitinib.

**Comment.** This recommendation is based on the registration trial for erlotinib (Recommendation B1). This trial included participants who had received one or two prior regimens, and an analysis of survival showed no significant difference between prior numbers of regimens.

#### **Recommendation C2.**

The data are not sufficient to make a recommendation for or against using a

	<p>cytotoxic drug as thirdline therapy. These patients should consider experimental treatment, clinical trials, and best supportive care.</p> <p><b>Comment.</b> Only a retrospective analysis was available on this issue. It found survival and response rates decreased with each subsequent regimen. Patients receiving third- and fourth fourthline cytotoxic therapy have infrequent responses, the responses are of short duration, and the toxicities are considerable.</p>
<p><b>Azzoli et al., 2011:</b> American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer [6]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>An American Society of Clinical Oncology (ASCO) focused update updates a single recommendation (or subset of recommendations) in advance of a regularly scheduled guideline update. This document updates one recommendation of the ASCO Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) regarding switch maintenance chemotherapy.</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b><i>focused update:</i></b> zu Azzoli et al. 2010</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> bis 11/2009</p> <hr/> <p><b>3. Empfehlungen</b></p> <p><b><i>Intervention</i></b></p> <p>Switch maintenance (alternative therapy administered to patients who have undergone first-line therapy for specified number of cycles [usually four to six] and experienced response or achieved stable disease).</p> <p><b><i>Recommendation</i></b></p> <p>In patients with stage IV NSCLC, first-line cytotoxic chemotherapy should be stopped at disease progression or after four cycles in patients whose disease is stable but not responding to treatment. Two-drug cytotoxic combinations should be administered for no more than six cycles. For patients with stable disease or response after four cycles, immediate treatment with an alternative, single-agent chemotherapy such as pemetrexed in patients with nonsquamous histology, docetaxel in unselected patients, or erlotinib in unselected patients may be considered. Limitations of these data are such that a break from cytotoxic chemotherapy after a fixed course is also acceptable, with initiation of secondline chemotherapy at disease progression.</p> <p>Zusammenfassung der aktualisierten Empfehlungen (2011): Vgl. Anlage 3 dieser Synopse</p>
<p><b>de Marinis F et al., 2011:</b></p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>AIOT (Italian Association of Thoracic Oncology) produces up-to-date,</p>

Treatment of advanced non-small-cell-lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines [16]

clinical practice guidelines for the management of lung cancer in Italy. Guidelines were developed by answering clinical relevant questions. Here we report only major clinical issues concerning the management of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).  
  
Here we report only eight clinical questions regarding the management of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) which have been subsequently updated for this manuscript on December 2010.

## 2. Methodik

Systematische Literatursuche und formaler Konsensusprozess

### **Suchzeitraum:**

2004 bis 2009

### **LoE, GoR**

**Table 1**  
Level of evidence and strength of recommendation.

Level of evidence		Strength of recommendation
Ia	Evidence from systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials	A
Ib	Evidence from at least one randomized controlled trial	
IIa	Evidence from at least one controlled study without randomization	B
IIb	Evidence from at least one other type of quasi-experimental study	
III	Evidence from observational studies	
IV	Evidence from expert committee reports or experts	C

## 3. Empfehlungen

Platinum-based ( cisplatin or carboplatin) chemotherapy is the standard treatment for adult patients with advanced NSCLC, with good performance status (PS 0-1 ). Chemotherapy should be stopped at disease progression or after 4 cycles in patients who do not obtain an objective response, and continued for maximum 6 cycles in patients achieving an objective response. Treatment options are different according to tumour histotype (squamous versus non squamous).

### **A. Treatment options for patients with squamous tumour**

Patients with advanced squamous NSCLC are eligible for firstline platinum-based doublets with a third-generation drug, with the exception of pemetrexed.

### **B. Treatment options for patients with non-squamous tumours**

Patients with advanced non-squamous NSCLC are eligible for first-line platinum-based doublets with a third-generation drug, including pemetrexed. Bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel or cisplatin plus gemcitabine is a further option for patients considered eligible to this therapy. Carboplatin plus paclitaxel should be considered the chemotherapy backbone [or bevacizumab. (LoE IA GoR A)

### **3.2. Question 2, Cisplatin or carboplatin for first-line treatment?**

Several randomized trials compared cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in advanced NSCLC. Those trials were Included in two meta-analyses. The one based on individual patient data showed a statistically significant increase in objective response rate with cisplatin. Difference in overall survival between the two drugs did not reach statistical significance, although carboplatin was associated with a statistically significant increase in mortality in patients with non-squamous tumours and in patients receiving third-generation regimens. As expected, cisplatin was associated with higher incidence of nausea, vomiting and renal toxicity, whilst carboplatin was associated with higher incidence of thrombocytopenia. Based on these data, cisplatin-containing third-generation regimens represent the standard treatment for patients with advanced NSCLC.

#### 3.2.1. Recommendations

- Third-generation cisplatin-based regimens are recommended for the treatment of advanced NSCLC patients, with PS 0-1 and without major co-morbidities. Where the use of cisplatin is contra-indicated third-generation carboplatin-based regimens are a valid therapeutic option. **(LoE IA, GoR A)**

#### 3.3.1. Recommendations

- Gefitinib is recommended as first-line therapy of patients with EGFR mutation positive NSCLC if adequate tumour sample is available, especially in patients selected on the basis of clinical and/or pathological characteristics known to be associated with higher frequency of EGFR mutation (never or former smokers, adenocarcinoma). **(LoE IB, GoR A)**

#### 3.4.1. Recommendations

- in patients with advanced non-squamous NSCLC who have an objective response or a stable disease after completing first-line treatment consisting of 4 cycles of platinum-based chemotherapy, not including pemetrexed, maintenance therapy with pemetrexed can be considered (if allowed by reimbursement procedures) and discussed with patients. **(LoE B, GoR A)**
- in patients with adenocarcinoma advanced NSCLC who have stable disease after completing first-line chemotherapy consisting of 4 cycles of platinum-based chemotherapy, maintenance therapy with erlotinib can be considered (if allowed by reimbursement procedures) and discussed with patients. **(LoE B, GoR A)**

#### 3.5.1. Recommendations

- In elderly patients (older than 70 years) with advanced NSCLC, single-agent treatment with a third-generation drug is the recommended option for clinical practice. **(LoE IA, GoR A)**
- In elderly patients (older than 70 years) with advanced NSCLC and PS 0-1, without major co-morbidities and with adequate organ function, platinum-based chemotherapy with attenuated doses of cisplatin or carboplatin can be considered. **(LoE B; GoR A)**
- In elderly patients (older than 70 years), with EGFR mutation positive advanced NSCLC, gefitinib is the recommended treatment. **(LoE IA, GoR A)**

#### 3.6.1. Recommendations

- First-line chemotherapy is recommended in patients with advanced NSCLC and ECOG PS 2 because it is associated with a significant



benefit in overall survival and quality of life, compared to BSC alone. **(LoE IA, GoR A)**

- Single-agent third-generation drug is a reasonable option. Combination chemotherapy with carboplatin or low doses of cisplatin is a reasonable alternative. **(LoE 1/B, GoR B)**
- In PS 2 patients, with EGFR mutation-positive advanced NSCLC, gefitinib is the recommended treatment. **(LoE IB, GoR A)**

### 3.7.1. Recommendations

In patients with advanced NSCLC, after failure of first-line treatment,

- single-agent treatment with docetaxel or pemetrexed (the latter limited to non-squamous tumours) is recommended. **LoE IB, GoR A**
- In patients with advanced NSCLC, progressing after first-line treatment, combination chemotherapy is not recommended. **LoE IA, GoR A**

### 3.8.1. Recommendations

- In patients with advanced NSCLC and EGFR mutation negative or unknown status, with progressive disease after first-line treatment chemotherapy (docetaxel or pemetrexed in non-squamous histology) or erlotinib should be offered. There are no conclusive data to help the choice between chemotherapy and erlotinib. **(LoE IB, GoR A)**
- In patients with advanced NSCLC, with progressive disease after second-line treatment erlotinib is the drug of choice, if not administered previously, because it is the only approved for use in clinical practice as third-line treatment **(LoE IB, GoR A)**

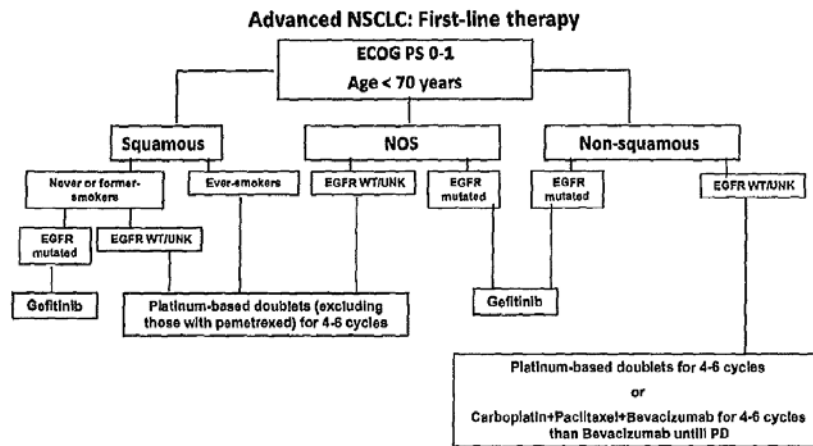


Fig. 1. Suggested algorithm for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NOS: not otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).

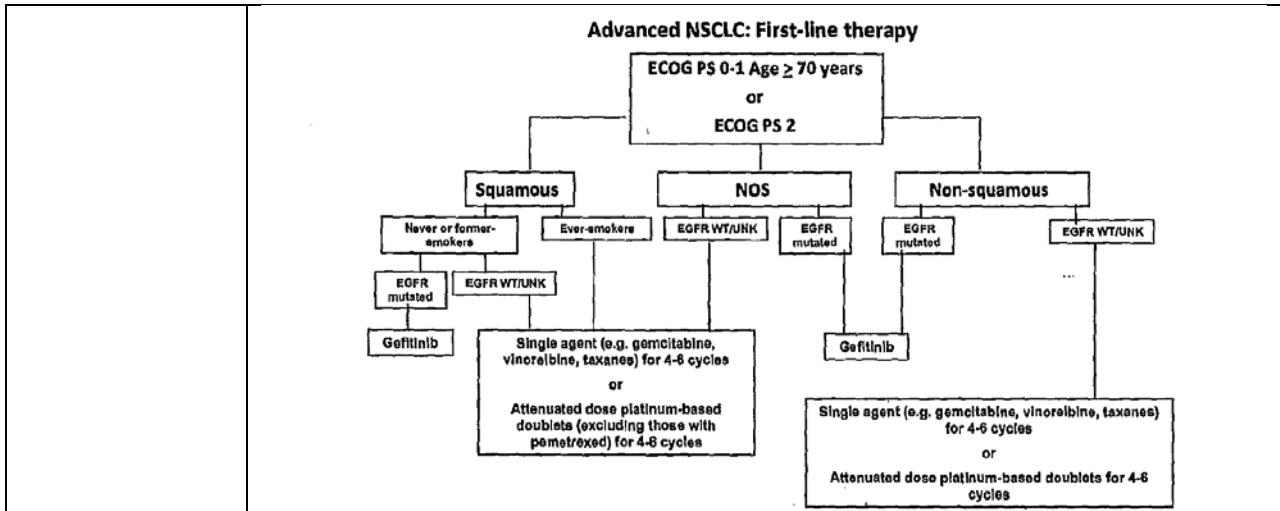


Fig. 2. Suggested algorithm for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in special patients population (ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NOS: not otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).

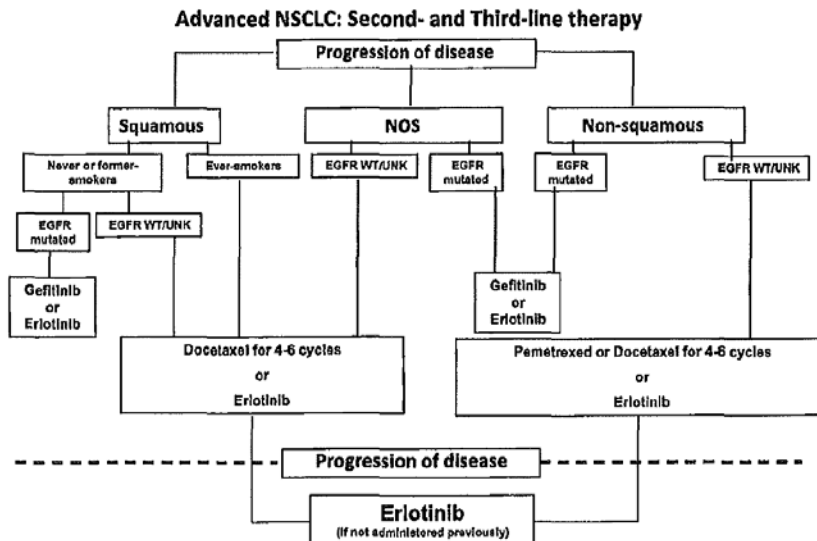


Fig. 3. Suggested algorithm for second- and third-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NOS: not otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).

**DGP, 2010:**  
 Prävention,  
 Diagnostik,  
 Therapie und  
 Nachsorge des  
 Lungenkarzino  
 ms  
 Interdisziplinäre  
 S3-Leitlinie der  
 Deutschen  
 Gesellschaft für  
 Pneumologie  
 und  
 Beatmungsmedi  
 zin und der

**Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Leitlinie ist die Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität von Patienten mit Lungenkarzinomen durch Optimierung des Einsatzes der derzeitigen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten in einem interdisziplinären Ansatz. Außerdem soll durch die Empfehlung präventiver Maßnahmen die Häufigkeit des Lungenkarzinoms reduziert werden.

**Methodik**

**Grundlage der Leitlinie:**

systematische Recherche, formale Konsensusprozesse

**Suchzeitraum:**

bis 06/2006

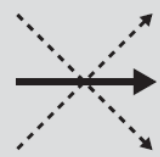
Der nachfolgende Zeitraum bis zur Veröffentlichung der Leitlinie wurde hinsichtlich relevanter Publikationen von den Arbeitsgruppen beobachtet.

Deutschen Krebsgesellschaft [18]

Relevante Literatur aus diesem Zeitraum wurde dann in der Leitlinie berücksichtigt, wenn es sich um Studien mit hoher Evidenzstärke (Evidenzgrad 1–2) oder Leitlinien handelte und sich neue Aspekte ergaben.

**LoE, GoR:**

Tab. 1 Beziehung zwischen Evidenz- und Empfehlungsgrad (modifiziert nach Oxford Center for Evidence-based Medicine 2001 und AWMF).

Evidenzgrad	Evidenz Therapeutische Studien	Diagnostische Studien	Konsensus Modifizierende Kriterien für Empfehlungsgrad	Empfehlungsgrad
1a	syst. Review von randomisierten kontrollierten klinischen Studien	syst. Review validierende Kohortenstudien	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ethische Aspekte</li> <li>– Patient-Präferenzen</li> <li>– klin. Relevanz, integr. Outcome</li> <li>– klinisch bedeutsame Abweichung von Studiensituation</li> </ul> 	<b>A</b> starke Empfehlung
1b	individ. randomisierte kontrollierte Studie (enges Konfidenzintervall)	validierende Kohortenstudie mit guten Referenzstandards		
1c	Alle-oder-keiner-Prinzip	absolute Spezifität zum Einschluss oder absolute Sensitivität zum Ausschluss der Diagnose		
2a	systematische Review von Kohortenstudien	syst. Review von exploratorischen Kohortenstudien		
2b	individ. Kohortenstudie, randomisierte kontr. Studie geringerer Qualität	exploratorische Kohortenstudie mit guten Referenzstandards		
2c	Outcome-Research-Studie			
3a	syst. Review Fall-Kontroll-Studien	syst. Review von nicht-konsekutiven Studien	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Studien: Konsistenz, Effektstärke</li> <li>– Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen</li> <li>– Anwendbarkeit</li> </ul>	
3b	individ. Fall-Kontroll-Studie	nicht-konsekutive Studien		
4	Fallserie, Kohortenstudien und Fallkontrollstudien geringerer Qualität	Fall-Kontroll-Studie, schlechter oder nicht-unabhängiger Referenzstandard		
5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.		<b>D</b> fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung

**Sonstige methodische Hinweise:**

- Rechercheende liegt lange zurück (8 Jahre)
- LoE und GoR nicht direkt verknüpft
- Nach Prüfverfahren keine Interessenkonflikte festgestellt
- Keine Angaben zur Notwendigkeit von der Bestimmung von Markern vor Behandlung mit Gefitinib, Erlotinib
- Evidenztabellen (nur online) nicht verfügbar

**Empfehlungen:**

**Zusammenfassende Empfehlungen zur Therapie im Stadium III**

- Die TNM-Stadienzusammenfassung in IIIA und IIIB unterschied technisch resektable – jedoch prognostisch ungünstige – Tumorausbreitungen im Stadium IIIA von in der Regel technisch inoperablen Erkrankungsausdehnungen (Stadium IIIB). Weiterentwicklungen in Staging, Operationstechnik und multimodalen Ansätzen haben die Grenzen dieser Einteilung für therapeutische Entscheidungen gezeigt. Eine optimale Behandlungswahl für den einzelnen Patienten erfordert vor Therapiebeginn die interdisziplinäre Diskussion und Festlegung (zumindest Beteiligung von Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie und diagnostischer Radiologie) (**Empfehlungsgrad D**).
- Die Unterscheidung von Subgruppen speziell im Stadium IIIA (N2) ist für Therapiewahl und Prognose von großer Bedeutung (**Empfehlungsgrad B**).
- Eine adjuvante Chemotherapie wird im Stadium IIIA mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendissektion empfohlen (**Empfehlungsgrad**

**A).**

- Ein Beginn der Chemotherapie nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion wird empfohlen (**Empfehlungsgrad D**).
- In der adjuvanten Chemotherapie wird die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen empfohlen (**Empfehlungsgrad A**). In der Mehrzahl der positiven Studien wurde eine Kombination mit Vinorelbin verwendet.
- Bei Patienten mit bedeutsamer Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen wird empfohlen, die adjuvante Chemotherapie in einem interdisziplinär ausgerichteten Behandlungskontext mit entsprechender Erfahrung in der Durchführung von multimodalen Therapien durchführen zu lassen (**Empfehlungsgrad D**).
- Für Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung geprüft werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Die Bestrahlung sollte bis spätestens 4 Wochen nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie beginnen und eine Dosis von 50–60 Gy nach CT-gestützter 3-dimensionaler Bestrahlungsplanung umfassen. Komorbiditäten müssen bei diesem Vorschlag ausreichend berücksichtigt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Patienten im Stadium IIIA3 sollten präferenziell im Rahmen von Studien zur weiteren Definition des Therapiealgorithmus behandelt werden (**Empfehlungsgrad D**).
- Außerhalb von Studien können Patienten im Stadium IIIA3 und technisch resektabler Tumorausdehnung individuell mit einem Induktionsprotokoll (Induktionschemotherapie oder Induktionschemostrahlentherapie) behandelt und anschließend operiert werden (**Empfehlungsgrad B**). Grundsätzlich erfordern solche Behandlungsansätze zur sicheren Indikationsstellung vor Therapiebeginn eine interdisziplinäre Diskussion und Festlegung (zumindest Beteiligung von Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie Radioonkologie und diagnostischer Radiologie). Präoperativ soll die Indikation zur Resektion im interdisziplinären Kontext gleichermaßen überprüft werden. Die Durchführung sollte an Zentren mit entsprechender Erfahrung und hinreichendem Behandlungsvolumen erfolgen.
- In der Subgruppe T4N0/1 des Stadiums IIIB ist die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei medizinischer und funktioneller Operabilität in folgenden Fällen möglich: Karinabefall, resektabler Trachealbefall, resektabler Befall des Atrium, Infiltration der V. cava oder der Pulmonalarterie, ipsilobäre Metastase im tumortragenden Lungenlappen (**Empfehlungsgrad B**).
- Nach Operation und R0-Resektion sollte im Stadium IIIA3 bei alleiniger Induktionschemotherapie eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Bei Induktionschemostrahlentherapieprotokollen sollte nach R0-Resektion keine weitere postoperative Radiotherapie durchgeführt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Patienten im Stadium IIIA3 – insbesondere bei multiplem N2-Befall – können gleichermaßen mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie (definitive Chemo-/ Radiotherapie) behandelt werden (**Empfehlungsgrad A**).
- Patienten im Stadium IIIA4/IIIB sollten – wenn Allgemeinzustand und

	<p>Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten (<b>Empfehlungsgrad A</b>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für selektionierte Patienten im Stadium IIIA4/IIIB kann im begründeten Ausnahmefall ein multimodaler Behandlungsansatz unter Integration der Operation (möglichst nur in Studien) erfolgen (<b>Empfehlungsgrad D</b>).</li> <li>• Im direkten Vergleich ist bei geeigneten Patienten die simultane Radio-/Chemotherapie der sequenziellen überlegen. Bei der Patientenselektion ist auf Komorbiditätsspektrum und Allgemeinzustand zu achten (<b>Empfehlungsgrad A</b>).</li> <li>• Die Sequenz von Chemotherapie gefolgt von definitiver Strahlentherapie kann im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie sowohl medianes Überleben als auch 5-Jahres-Überlebensraten signifikant verbessern (<b>Empfehlungsgrad B</b>).</li> <li>• Für die sequenzielle und simultane Chemostrahlentherapie sollten cisplatinbasierte Chemotherapieprotokolle gewählt werden (Kombinationspartner bei simultaner Therapie in der Regel Etoposid oder Vincaalkaloid) (<b>Empfehlungsgrad B</b>).</li> <li>• Sowohl bei der sequenziellen als auch simultanen Behandlung werden typischerweise zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie (Zyklusintervall 3–4 Wochen) appliziert (<b>Empfehlungsgrad B</b>).</li> <li>• Angesichts des hohen systemischen Rezidivrisikos nach definitiver Chemostrahlentherapie kann im Einzelfall eine konsolidierende platinbasierte Kombinationschemotherapie aufgrund der im historischen Vergleich vielversprechenden Daten im Vergleichsarm einer großen randomisierten Phase-III Studie (INT 0139) durchgeführt werden (<b>Empfehlungsgrad D</b>).</li> <li>• Im Vergleich zur alleinigen simultanen Chemo-/Radiotherapie ist der Stellenwert einer zusätzlichen konsolidierenden Chemotherapie in randomisierten Studien bisher allerdings nicht gegenüber Beobachtung belegt. Die zusätzliche Konsolidierung in Form der Monotherapie mit einem Taxan nach stattgehabter Radio-/Chemotherapie führt sogar zu deutlicher <b>und inakzeptabler Toxizität und wird nicht empfohlen</b> (<b>Empfehlungsgrad A</b>).</li> <li>• Die Strahlentherapie sollte typischerweise eine Dosis zwischen 60 und 66 Gy bei einmal-täglicher Fraktionierung haben (<b>Empfehlungsgrad A</b>). Die Zeitdauer hängt von der Einzelfraktionierung ab und liegt typischerweise bei 6–7 Wochen (Empfehlungsgrad B). Eine Unterbrechung der Strahlentherapie sollte vermieden werden (<b>Empfehlungsgrad C</b>). [...]</li> </ul>
--	---

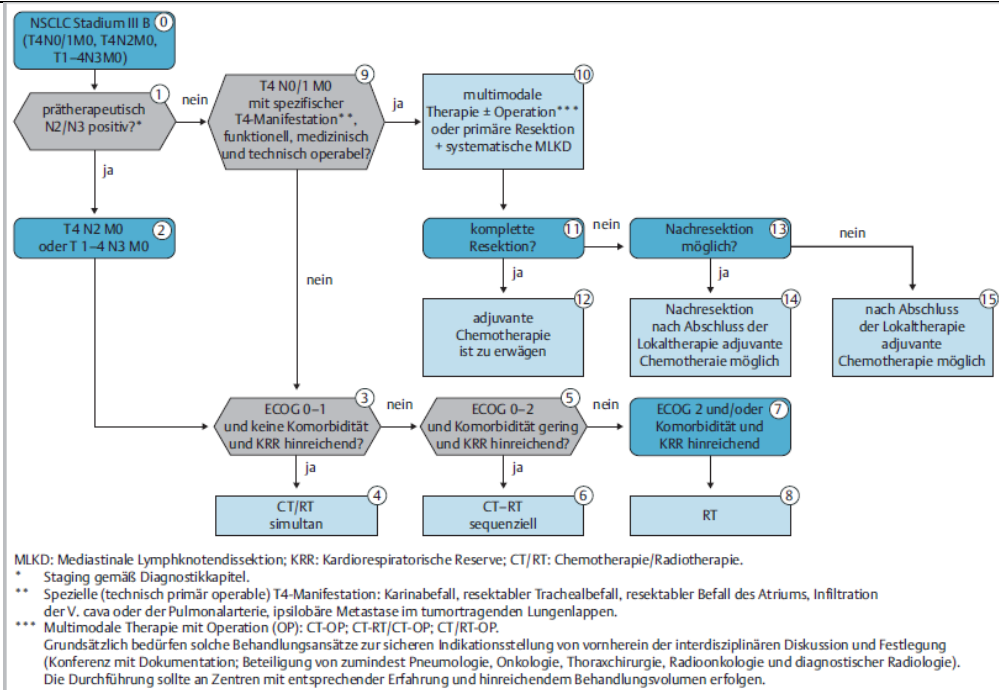


Abb. 11 Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIB.

### Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)

- Die Lebenszeit von Patienten im Stadium IIIB/IV ist begrenzt (Median 8–12 Monate). Von vornherein sollte in dieser Situation ein stabiler und zuverlässiger Betreuungskontext hergestellt werden. Dafür sollte auch der unmittelbare Zugang zu einem entsprechend ausgerichteten interdisziplinären Betreuungskontext ermöglicht werden (**Empfehlungsgrad D**).
- Neben der medizinischen Behandlung sollten im Rahmen des Aufklärungsgesprächs bzw. im fortlaufenden Gesprächskontakt die Möglichkeiten zur Rehabilitation, psychoonkologischen Unterstützung, Sozialberatung bzw. Unterstützung durch Selbsthilfegruppen angesprochen werden (**Empfehlungsgrad D**).
- Im Stadium IIIB/IV sollte zunächst geprüft werden, ob eine Erkrankungsmanifestation einer zeitnahen Intervention bedarf. Diese sollte dann rasch und vor Einleitung einer systemischen Therapie erfolgen. Der Zugang zu diesen Techniken und Verfahren muss für alle Patienten zeitnah gewährleistet sein (**Empfehlungsgrad D**).
- Bei Vorstellung in einem interdisziplinären Zentrum (Pneumologie; Radioonkologie; Thoraxchirurgie; Onkologie; diagnostische Radiologie; Ernährungsberatung und -therapie; psychologische Beratung und Betreuung; Sozialdienst; Palliativmedizin; im Bedarfsfall Tumororthopädie und Neurochirurgie) sollte eine zeitnahe Entscheidungsfindung und –umsetzung (interdisziplinäre Tumorkonferenz; Dokumentation der Therapiefestlegung) gewährleistet sein (**Empfehlungsgrad D**).

Diskussionspunkte: Für die **rezeptor- und ligandenspezifische Therapie** ist es notwendig, in Zukunft prädiktive Parameter zu entwickeln, die vorhersagen, welche Gruppen von Patienten von der Therapie am ehesten profitieren. Ebenfalls ist eine Verbesserung der Therapieergebnisse zum jetzigen Zeitpunkt mit den vorhandenen Substanzen am ehesten von pharmakogenomischen Ansätzen zu erwarten, die in prospektiven klinischen

Studien mit standardisierten und validierten Nachweisverfahren erhoben werden sollten.

### **Empfehlungen**

- Bei Patienten im Stadium IIIB/IV in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) sollte eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie zur Verbesserung der Überlebenszeit, der Krankheitskontrolle und der Lebensqualität durchgeführt werden (**Empfehlungsgrad A**).
- Bei relevanter Komorbidität (Herzinsuffizienz; Niereninsuffizienz) kann Carboplatin statt Cisplatin eingesetzt werden. Alternativ kann dann auch eine platinfreie Kombination mit Drittgenerationszytostatika eingesetzt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- In der Erstlinienchemotherapie sollten 4 (–6) Zyklen gegeben werden. Es gibt derzeit keine konsistenten Daten, die im Hinblick auf die Überlebenszeit in der Erstlinienbehandlung eine Erhaltungskemotherapie unterstützen (**Empfehlungsgrad B**).
- Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2) bzw. mit Kontraindikationen gegen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie im Stadium IIIB/IV können eine Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum (z. B. Vinorelbin, Gemcitabin) erhalten (**Empfehlungsgrad A**).
- Bei Patienten im Stadium IIIB/IV (ECOG 0,1) mit Nicht-Plattenepithelkarzinom führt die Behandlung mit Bevacizumab zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung der Remissionsrate und der medianen Überlebenszeit bzw. des medianen progressionsfreien Überlebens. Bei selektionierten Patienten im Stadium IIIB/IV mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) kann daher – unter Berücksichtigung der Kontraindikationen – Bevacizumab in der Erstlinienbehandlung zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie eingesetzt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Die weitere Charakterisierung von Patientensubgruppen, die am besten profitieren, ist wünschenswert (**Empfehlungsgrad D**).
- Bei Patienten > 70 Jahre kann die therapieassoziierte Toxizität und Letalität unter Bevacizumab bedeutsam sein. Daher sollte bei älteren Patienten die Indikation besonders streng unter kritischer Würdigung der Komorbidität gestellt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Auch unter einer laufenden Therapie müssen regelmäßige Kontrollen erfolgen, um eine die Lebensqualität kompromittierende Symptomatik frühzeitig zu erkennen und zu behandeln (**Empfehlungsgrad B**).
- Unter einer laufenden Therapie sollten die Kontrolluntersuchungen in der Regel in 6-wöchigen Intervallen erfolgen. Nach abgeschlossener Therapie erfolgen Kontrollen nach klinischer Erfordernis, die Kontrollintervalle liegen in der Regel bei 6–12 Wochen (**Empfehlungsgrad D**).
- Bei Patienten im Stadium IIIB/IV führt die Behandlung mit Cetuximab zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Remissionsrate und der medianen Überlebenszeit. Bei Patienten im Stadium IIIB/IV kann Cetuximab in der Erstlinienbehandlung zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie eingesetzt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Die weitere Charakterisierung von Patientensubgruppen, die am besten profitieren, sollte erfolgen (**Empfehlungsgrad D**). Zum Zeitpunkt der Publikation der Leitlinie ist Cetuximab nicht zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen.
- Bei Patienten mit aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors

(insbesondere del. 19; exon 21 L858R) ist Gefitinib im Hinblick auf Remissionsrate und progressionsfreies Überleben in der Erstlinienbehandlung einer Chemotherapie signifikant überlegen (**Empfehlungsgrad B**). Gefitinib ist daraufhin bei positivem Mutationsstatus des EGF-Rezeptors in allen Therapielinien als eine mögliche Behandlungsoption zugelassen worden. In der zulassungsrelevanten Studie erfolgte die Analyse des Mutationsstatus bei Patienten mit einem Adenokarzinom und minimalem Nikotinkonsum (94 % Nieraucher).

### **Systemtherapie (Zweitlinie und weitere)**

#### *Konventionelle Chemotherapie*

Bei Erkrankungsprogression nach stattgehabter primärer Chemotherapie kann im Stadium IIIB/IV eine erneute Chemotherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder eine Behandlung mit dem EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib eingeleitet werden. Für Docetaxel (ECOG 2, 24 % der Patienten; platinbasierte Vortherapie, 100%) wurde im Vergleich zu BSC eine signifikante Verbesserung der medianen Überlebenszeit gezeigt. In einer weiteren Studie mit Non-Inferiority-Design wurde im Vergleich zwischen Docetaxel und Pemetrexed (ECOG 2, 12% der Patienten; platinbasierte Vortherapie, 91%) Äquieffektivität für Ansprechen und Überleben bei signifikant günstigerem Toxizitätsprofil für Pemetrexed gezeigt. Die Remissionsraten in diesen Studien liegen in der Größenordnung von 5,8% bis 9,1 %. Dennoch findet sich im Vergleich zu BSC eine signifikante Verbesserung der medianen Überlebenszeit und bestimmter Parameter der Lebensqualität (Schmerz, Husten, Dyspnoe) (**Evidenzgrad 1b**).

In einer weiteren Phase-III-Studie wurde Docetaxel gegen Vinorelbin oder Ifosfamid in der Zweitlinie überprüft. Es konnte kein signifikanter Unterschied im primären Studienziel (mediane Überlebenszeit) gezeigt werden, jedoch fanden sich signifikante Unterschiede in den sekundären Studienzielen (1-Jahres-Überleben und progressionsfreies Überleben). In einer Metaanalyse, die 865 Patienten einschloss, konnte gezeigt werden, dass Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen gegenüber einer wöchentlichen Applikation mit 33–36 mg/m<sup>2</sup> hinsichtlich Überleben und progressionsfreiem Überleben äquieffektiv ist. Die wöchentliche Applikation von Docetaxel weist gegenüber der 3-wöchentlichen signifikante Vorteile hinsichtlich der hämatologischen Toxizitäten (Granulozytopenie und febrile Granulozytopenie) auf (**Evidenzgrad 1b**).

In zwei weiteren Studien wurden Topotecan und Vinflunin im Vergleich zu Docetaxel (Non-Inferiority-Design) untersucht. Für Topotecan 2,3 mg/m<sup>2</sup> (oral) d1–5 alle 3 Wochen konnte Äquieffektivität gegenüber Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen hinsichtlich des 1-Jahres-Überlebens (25,1 vs 28,7 %; HR = 1,23, CI 1,06–1,44) sowie der Zeit bis zur Tumorprogression (11 vs. 13 Wo, p = 0,02, HR = 1,2; CI 1,02–1,39) gezeigt werden. Gleichmaßen wurde für Vinflunin (320 mg/m<sup>2</sup>) Äquieffektivität gegenüber Docetaxel für das primäre Studienziel (progressionsfreies Überleben 2,3 vs. 2, 3 Monate) und die sekundären Studienziele gezeigt werden. In beiden Studien liegen keine Subgruppenanalysen für PS 2-Patienten vor. Für beide Substanzen ist allerdings bisher keine formale Zulassung erteilt worden.

#### **Stellenwert rezeptor- bzw. ligandenspezifischer Therapieansätze**

In einer randomisierten Studie (Non-Inferiority-Design) wurde für Gefitinib Äquivalenz im Vergleich zu Docetaxel gezeigt (Hazard Ratio Gesamtüberleben). Im Hinblick auf die Lebensqualität war die Behandlung



mit Gefitinib günstiger. Die ergänzenden Daten der I-PASS-Studie haben zur Zulassung von Gefitinib bei Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGF-Rezeptor-Mutation (insbesondere del. 19; exon 21 L858R) in allen Therapielinien geführt. In einer randomisierten Studie wurde für Erlotinib im Vergleich zu BSC (ECOG 2, 25%; ECOG 3, 9%; platinbasierte Vortherapie, 92%;  $\geq 2$  Vortherapien, 50%) eine signifikante Verbesserung der medianen Überlebenszeit gezeigt.

Prädiktoren für Ansprechen auf Erlotinib, die in einer multivariaten Analyse definiert wurden, waren Nieraucherstatus, d. h.  $< 100$  Zigaretten lebenslang ( $p < 0,001$ ), Adenokarzinom ( $p = 0,01$ ) und EGFR Expression ( $p = 0,03$ ). Die Expression von EGFR hatte keinen Einfluss hinsichtlich progressionsfreiem Überleben und Überleben.

### **Empfehlungen**

- Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie wird die Durchführung einer Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten empfohlen (**Empfehlungsgrad A**). Trotz niedriger Ansprechraten kann eine Verlängerung des Überlebens und eine Verbesserung tumorbedingter Symptome erreicht werden. In Phase-III-Studien sind mit entsprechender Evidenz geprüft: Docetaxel, Pemetrexed, Topotecan, Vinflunin, Gefitinib und Erlotinib. Zugelassen für die Behandlung sind allerdings nur: Docetaxel, Pemetrexed (Nicht-Plattenepithelkarzinome) und Erlotinib.
- Gefitinib ist bei aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors (insbesondere del. 19; exon 21 L858R) in allen Therapielinien, auch in der Zeitlinientherapie, zur Behandlung zugelassen (**Empfehlungsgrad B**). In der zulassungsrelevanten Studie erfolgte die Analyse des Mutationsstatus bei Patienten mit einem Adenokarzinom und minimalem Nikotinkonsum (94% Nieraucher).
- Bei Patienten, die nach einer Zweitlinientherapie progredient sind, kann eine Drittlinientherapie durchgeführt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Bei Patienten mit längerfristigem Krankheitsverlauf kann bei entsprechender klinischer Situation und akzeptablem Risikoprofil zur Symptomenkontrolle eine weitere Antitumorthherapie auch nach der Drittlinienbehandlung eingesetzt werden (**Empfehlungsgrad D**).

## Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>NICE technology appraisal guidance, 2013:</b></p> <p>Crizotinib for previously treated non- small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene [53]</p>	<p><b>Guidance</b></p> <p>1.1 Crizotinib is not recommended within its marketing authorisation, that is, for treating adults with previously treated anaplastic-lymphoma-kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer</p> <p>1.2 People currently receiving crizotinib that is not recommended according to 1.1 should be able to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop</p>
<p><b>Semlitsch T et al., 2013:</b></p> <p>Crizotinib (Xalkori®) for the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [68]</p>	<p><b>Current treatment</b></p> <p>As second line therapy the following treatments are recommended:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• single agent chemotherapy (docetaxel or PEM)</li> <li>• targeted agent therapy (e.g. erlotinib)</li> <li>• a platinum based combination therapy for patients with EGFR mutation and progressive disease after tyrosine kinase inhibitor treatment (e.g. erlotinib)</li> </ul> <p>For ALK-positive NSCLC patients the targeted agent crizotinib is the currently recommended treatment option as first or second line therapy. Chemotherapy is an appropriate option for these patients with disease progression on crizotinib. As patients with the ALK fusion oncogene do not appear to respond to EGFR tyrosine kinase inhibitors, erlotinib therapy is not recommended.</p>
<p><b>Scottish Medicines Consortium (SMC), 2013:</b></p> <p>Crizotinib (Xalkori) - treatment of adults with previously treated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [67]</p>	<p>crizotinib (Xalkori®) is accepted for use within NHS Scotland.</p> <p>Indication under review: treatment of adults with previously treated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>In a phase III clinical study in patients with previously treated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced NSCLC, crizotinib significantly increased progression-free survival compared with standard chemotherapy.</p> <p>This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of crizotinib. This SMC advice is contingent upon the continuing availability of the patient access scheme in NHS Scotland or a list price that is equivalent or lower.</p>
<p><b>Breuer J et al., 2013:</b></p> <p>Afatinib (Giotrif®)</p>	<p>Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft</p> <p>Afatinib (Giotrif®) as monotherapy is indicated for the treatment of EGFR TKI-naïve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell</p>

<p>for the treatment of EGFR TKI-naïve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutation(s) [8]</p>	<p>lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutations.</p> <p><b>Current treatment</b></p> <p>Modalities for the treatment of NSCLC which are generally used are surgery, radiation therapy, chemotherapy and targeted therapy. Depending on disease status, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status and prognostic factors, these treatments can be used either alone or in combination [12].</p> <p>First-line therapy of advanced NSCLC depends on a number of factors, such as tumour stage, histo-pathological subtype and performance status. Current treatment options for the first-line therapy of patients with advanced or metastatic lung cancer are:</p> <p>double-agent chemotherapy regimen based on a platinum compound (cisplatin, carboplatin) in addition to one out of numerous other substances (paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine or docetaxel and pemetrexed)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> other chemotherapy regimens: due to the toxicity of platinum-based regimens, other drug combinations can be used (gemcitabine + docetaxel/paclitaxel/vinorelbine/pemtrexed, paclitaxel + vinorelbine)</li> <li><input type="checkbox"/> single-agent chemotherapy as first-line treatment may be used for elderly patients</li> <li><input type="checkbox"/> targeted therapies: EGFR inhibitors (erlotinib, gefitinib), monoclonal antibodies (bevacizumab)</li> <li><input type="checkbox"/> a combined modality approach [10, 12, 15].</li> </ul> <p>If patients are EGFR mutational status positive, EGFR-TK inhibitors (e.g. erlotinib, gefitinib) are increasingly used as standard first-line therapy, whereas patients with either unknown EGFR status or without EGFR mutation receive chemotherapy doublets, either alone or in combination with a monoclonal antibody (bevacizumab). If patients with driver mutations have initially been treated with chemotherapy, targeted therapy with a specific inhibitor is indicated after progression on the initial chemotherapy regimen either alone or in combination with chemotherapy [15, 16].</p> <p>[10] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer (V 2.2013). 2013 [24.09.2013]; Available from: <a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf</a>.</p> <p>[12] Lilenbaum R. Overview of the treatment of advanced non-small cell lung cancer. 2013 [26.09.2013]; Available from: <a href="http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer?detectedLanguage=en&amp;source=search_result&amp;search=therapy+nsclc&amp;selectedTitle=3~150&amp;provider=noProvider">http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer?detectedLanguage=en&amp;source=search_result&amp;search=therapy+nsclc&amp;selectedTitle=3~150&amp;provider=noProvider</a>.</p> <p>15] Lilenbaum R. Systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer with an activating mutation in the epidermal growth factor receptor. 2013 [26.09.2013]; Available from: <a href="http://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer-with-an-activating-mutation-in-the-epidermal-growth-factor-receptor?detectedLanguage=en&amp;source=search_result&amp;search=first+line+therapy+nscl&amp;selectedTitle=8~150&amp;provider=noProvider">http://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer-with-an-activating-mutation-in-the-epidermal-growth-factor-receptor?detectedLanguage=en&amp;source=search_result&amp;search=first+line+therapy+nscl&amp;selectedTitle=8~150&amp;provider=noProvider</a>.</p> <p>[17] Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng JF, Lu S, Huang Y, et al. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(15).</p>
<p><b>NICE, 2014:</b></p> <p>Afatinib for treating epidermal growth</p>	<p><b>Guidance</b></p> <p>Afatinib is recommended as an option, within its marketing authorisation, for treating adults with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer only if:</p>

<p>factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer, TA 310 [48]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• the tumour tests positive for the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR-TK) mutation <b>and</b></li> <li>• the person has not previously had an EGFR-TK inhibitor <b>and</b></li> <li>• the manufacturer provides afatinib with the discount agreed in the patient access scheme.</li> </ul> <p>Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer</p> <p>The Appraisal Committee considered evidence submitted by the manufacturer of afatinib and a review of this submission by the Evidence Review Group.</p> <p>Because there was no head-to-head randomised controlled trial comparing the effectiveness of afatinib with erlotinib or gefitinib for progression-free survival or overall survival, the manufacturer presented a mixed treatment comparison. This was based on a previous mixed treatment comparison conducted for Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-smallcell lung cancer (NICE technology appraisal guidance 192), which was adapted to include data on the effectiveness of afatinib based on the LUXLung 3 and 6 studies and erlotinib. The studies used to populate the mixed treatment comparison were identified through systematic review. The manufacturer identified 20 randomised controlled trials, 4 of which included gefitinib (first SIGNAL trial, IPASS trial, Mitsudomi 2010, Maemondo 2010) and 1 that included erlotinib (EURTAC trial).</p> <p><b>Clinical effectiveness</b></p> <p>The Committee discussed current clinical practice for treating EGFR mutation-positive locally advanced or metastatic NSCLC. The clinical specialists highlighted that the standard first choice of treatment for NSCLC with EGFR positive tyrosine kinase mutations was a tyrosine kinase inhibitor, which is in line with Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer (NICE technology appraisal guidance 258) and Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NICE technology appraisal guidance 192). The Committee was also aware of evidence presented in the manufacturer's submission which stated that 99% of eligible patients receive either erlotinib or gefitinib as a first-line treatment. The Committee concluded that treatment with erlotinib and gefitinib is standard practice for most people presenting with EGFR mutation-positive locally advanced or metastatic NSCLC.</p> <p><b>Conclusion:</b></p> <p>The Committee concluded that on balance afatinib is likely to have similar clinical efficacy to erlotinib and gefitinib.</p>
<p><b>NICE, 2012:</b></p> <p>Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive</p>	<p><b>The manufacturer's submission</b></p> <p>The manufacturer's submission focussed on a comparison of erlotinib with gefitinib for first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive NSCLC. The manufacturer's submission did not include pemetrexed plus cisplatin or carboplatin as a comparator because of the declining use in clinical practice of this combination for first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive NSCLC and the absence of suitable data for comparison in this population.</p>

<p>non-small-cell lung cancer, TA 258 [50]</p>	<p><b>Guidance</b>  Erlotinib is recommended as an option for the first-line treatment of people with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) if:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• they test positive for the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR TK) mutation and</li> <li>• the manufacturer provides erlotinib at the discounted price agreed under the patient access scheme (as revised in 2012).</li> </ul>
<p><b>NICE, 2010:</b>  Pemetrexed for the maintenance treatment of non-smallcell lung cancer. NICE technology appraisal guidance 190 [51]</p>	<p><b>The manufacturer's submission</b>  The manufacturer's submission contained evidence on the clinical effectiveness of pemetrexed maintenance therapy compared with best supportive care. The manufacturer stated that pemetrexed is the only chemotherapy currently licensed for the maintenance treatment of non-smallcell lung cancer in the UK and worldwide. Therefore, the comparator used in the clinical trial was placebo plus best supportive care.</p> <p><b>Guidance</b>  People who have received pemetrexed in combination with cisplatin as first-line chemotherapy cannot receive pemetrexed maintenance treatment.  Pemetrexed is recommended as an option for the maintenance treatment of people with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology if disease has not progressed immediately following platinum-based chemotherapy in combination with gemcitabine, paclitaxel or docetaxel.</p>
<p><b>NICE, 2009:</b>  Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer [49]</p>	<p><b>The manufacturer's submission</b>  In the submission the manufacturer compared pemetrexed plus cisplatin (pemetrexed/cisplatin) with gemcitabine plus cisplatin (gemcitabine/cisplatin). The manufacturer justified this choice of comparator with marketing data that suggest gemcitabine plus a platinum drug accounts for 80% of first-line NSCLC treatment, and the fact that according to a meta-analysis and clinical opinion cisplatin is the preferred platinum drug. The manufacturer identified gemcitabine plus carboplatin (gemcitabine/carboplatin) and docetaxel plus cisplatin (docetaxel/cisplatin) as additional comparators. The manufacturer stated that carboplatin is still commonly used in the UK because patients do not need the same hydration that is necessary with cisplatin. It also stated that docetaxel is used occasionally because it requires fewer infusions than gemcitabine.</p> <p><b>Guidance</b>  1.1 Pemetrexed in combination with cisplatin is recommended as an option for the first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) only if the histology of the tumour has been confirmed as adenocarcinoma or large-cell carcinoma.  1.2 People who are currently being treated with pemetrexed for NSCLC but who do not meet the criteria in 1.1 should have the option to continue their therapy until they and their clinicians consider it appropriate to stop.</p>
<p><b>NICE, 2012:</b>  Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced</p>	<p><b>The manufacturer's submission</b>  The manufacturer's decision problem compared gefitinib with gemcitabine and carboplatin, paclitaxel and carboplatin, vinorelbine and cisplatin, and gemcitabine and cisplatin. The decision problem defined the population as patients with locally advanced or metastatic NSCLC who are previously</p>

<p>or metastatic non-small-cell lung cancer, TA 192 [52]</p>	<p>untreated and who test positive for an EGFR-TK mutation (EGFR-TK mutationpositive patients). Outcomes were defined as overall survival, progression-free survival, objective tumour response rates, health-related quality of life and adverse events associated with treatment. In the economic evaluation the incremental cost per quality-adjusted life year (QALY) gained was presented. A lifetime horizon was used, and costs were considered from the perspective of the NHS and personal social services (PSS).</p> <p><b>Guidance</b> Gefitinib is recommended as an option for the first-line treatment of people with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) if: they test positive for the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR TK) mutation <b>and</b> the manufacturer provides gefitinib at the fixed price agreed under the patient access scheme.</p>
--	--

### Primärstudien

Da ausreichend Information aus aggregierter Evidenz vorliegt, wurde eine Suche nach Primärliteratur nicht durchgeführt.

### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews) am 21.07.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees
#2	((non next small) or nonsmall) next cell next lung:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or sarcoma* or cancer*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	#2 and #3
#5	nsclc*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	#1 or #4 or #5
#7	#1 or #4 or #5 Publication Year from 2009 to 2014

Cochrane Library (Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 21.07.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees
#2	((non next small) or nonsmall) next cell next lung:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or sarcoma* or cancer*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	#2 and #3
#5	nsclc*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	advanced or metastas* or metastat* or recurren* or ((3rd or third or 2nd or second) and line) or (stage next III*) or (stage next IV):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#7	(#4 or #5) and #6
#8	#1 or #7
#9	#1 or #7 Publication Year from 2009 to 2014

MEDLINE (PubMed) am 21.07.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	carcinoma, non small cell lung[MeSH Terms]
#2	(((((non[Title/Abstract]) AND small[Title/Abstract])) OR nonsmall[Title/Abstract])) AND cell[Title/Abstract] AND lung[Title/Abstract]
#3	(((((tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract] OR sarcoma*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract]))
#4	(#2) AND #3

Suchschritt	Suchfrage
#5	nsclc*[Title/Abstract]
#6	(#4) OR #5
#7	((((advanced[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract])) OR (((((3rd[Title/Abstract]) OR third[Title/Abstract]) OR 2nd[Title/Abstract]) OR second[Title/Abstract])) AND line[Title/Abstract])) OR ((stage III*[Title/Abstract]) OR stage IV[Title/Abstract])
#8	(#6) AND #7
#9	(#1) OR #8
#10	(#9) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
#11	(#9) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
#12	(#10) OR #11
#13	(#12) AND ("2009/07/01"[PDAT] : "2014/07/21"[PDAT])

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 21.07.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	carcinoma, non small cell lung[MeSH Terms]
#2	((((non[Title/Abstract]) AND small[Title/Abstract])) OR nonsmall[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract] AND lung[Title/Abstract]
#3	((((((tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])
#4	(#2) AND #3
#5	nsclc*[Title/Abstract]
#6	((#1) OR #4) OR #5
#7	(((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development



Suchschritt	Suchfrage
	Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title])
#8	(#6) AND #7
#9	(#8) AND ("2009/07/01"[PDAT] : "2014/07/21"[PDAT])

## Anlage 1: Levels of Evidence and Grades of Recommendation, aus: SIGN 2014

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 <sup>++</sup>	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 <sup>+</sup>	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 <sup>-</sup>	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 <sup>++</sup>	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 <sup>+</sup>	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 <sup>-</sup>	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GRADES OF RECOMMENDATION	
<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 <sup>++</sup> , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2 <sup>++</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1 <sup>++</sup> or 1 <sup>+</sup>
C	A body of evidence including studies rated as 2 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>++</sup>
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>+</sup>
GOOD PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

**Anlage 2: Standard Treatment Options for NSCLC aus: National Cancer Institut 2014**

**Table 11. Standard Treatment Options for NSCLC**

[Enlarge](#)

Stage (TNM Staging Criteria)		Standard Treatment Options	
Occult NSCLC		Surgery	
Stage 0 NSCLC		<a href="#">Surgery</a>	
		<a href="#">Endobronchial therapies</a>	
Stages IA and IB NSCLC		<a href="#">Surgery</a>	
		<a href="#">Radiation therapy</a>	
Stages IIA and IIB NSCLC		<a href="#">Surgery</a>	
		<a href="#">Neoadjuvant chemotherapy</a>	
		<a href="#">Adjuvant chemotherapy</a>	
		<a href="#">Radiation therapy</a>	
Stage IIIA NSCLC	Resected or resectable disease	<a href="#">Surgery</a>	
		<a href="#">Neoadjuvant therapy</a>	
		<a href="#">Adjuvant therapy</a>	
	Unresectable disease	<a href="#">Radiation therapy</a>	
		<a href="#">Chemoradiation therapy</a>	
	Superior sulcus tumors	<a href="#">Radiation therapy alone</a>	
		<a href="#">Radiation therapy and surgery</a>	
		<a href="#">Concurrent chemotherapy with radiation therapy and surgery</a>	
		<a href="#">Surgery alone (for selected patients)</a>	
	Tumors that invade the chest wall	<a href="#">Surgery</a>	
		<a href="#">Surgery and radiation therapy</a>	
		<a href="#">Radiation therapy alone</a>	
		<a href="#">Chemotherapy combined with radiation therapy and/or surgery</a>	
	Stage IIIB NSCLC		<a href="#">Sequential or concurrent chemotherapy and radiation therapy</a>
			<a href="#">Chemotherapy followed by surgery (for selected patients)</a>
			<a href="#">Radiation therapy alone</a>
Stage IV NSCLC		<a href="#">Cytotoxic combination chemotherapy (first line)</a>	
		<a href="#">Combination chemotherapy with bevacizumab or cetuximab</a>	
		<a href="#">EGFR tyrosine kinase inhibitors (first line)</a>	
		<a href="#">EML4-ALK inhibitors in patients with EML-ALK translocations</a>	

Stage (TNM Staging Criteria)	Standard Treatment Options
	<u>Maintenance therapy following first-line chemotherapy</u>
	<u>Endobronchial laser therapy and/or brachytherapy (for obstructing lesions)</u>
	<u>External-beam radiation therapy (primarily for palliation of local symptomatic tumor growth)</u>
Recurrent NSCLC	<u>Radiation therapy (for palliation)</u>
	<u>Chemotherapy or kinase inhibitors alone</u>
	<u>EGFR inhibitors in patients with/without EGFR mutations</u>
	<u>EML4-ALK inhibitors in patients with EML-ALK translocations</u>
	<u>Surgical resection of isolated cerebral metastasis (for highly selected patients)</u>
	<u>Laser therapy or interstitial radiation therapy (for endobronchial lesions)</u>
	<u>Stereotactic radiation surgery (for highly selected patients)</u>

### Anlage 3: Summary of Recommendations aus: *Azzoli et. al 2011*

Table 1. Summary of Recommendations	
Recommendation	Summary
<b>A. First-line chemotherapy</b>	
A1	Evidence supports use of chemotherapy in patients with stage IV* NSCLC with ECOG/Zubrod performance status of 0, 1, possibly 2
A2	In patients with performance status of 0 or 1, evidence supports using combination of two cytotoxic drugs for first-line therapy; platinum combinations are preferred over nonplatinum combinations because they are superior in response rate and marginally superior in OS; nonplatinum therapy combinations are reasonable in patients who have contraindications to platinum therapy; recommendations A8 and A9 address whether to add bevacizumab or cetuximab to first-line cytotoxic therapy
A3	Available data support use of single-agent chemotherapy in patients with performance status of 2; data are insufficient to make recommendation for or against using combination of two cytotoxic drugs in patients with performance status of 2
A4	Evidence does not support selection of specific first-line chemotherapy drug or combination based on age alone
A5	Choice of either cisplatin or carboplatin is acceptable; drugs that may be combined with platinum include third-generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine; evidence suggests cisplatin combinations result in higher response rates than carboplatin and may improve survival when combined with third-generation agents; carboplatin is less likely to cause nausea, nephrotoxicity, and neurotoxicity than cisplatin but more likely to cause thrombocytopenia
A6	In patients with stage IV NSCLC, first-line cytotoxic chemotherapy should be stopped at disease progression or after four cycles in patients whose disease is <b>stable but</b> not responding to treatment; two-drug cytotoxic combinations should be administered for no more than six cycles; <b>for patients with stable disease or response after four cycles, immediate treatment with alternative, single-agent chemotherapy such as pemetrexed in patients with nonsquamous histology, docetaxel in unselected patients, or erlotinib in unselected patients may be considered; limitations of this data are such that break from cytotoxic chemotherapy after fixed course is also acceptable, with initiation of second-line chemotherapy at disease progression</b>
A7	In unselected patients, erlotinib or gefitinib should not be used in combination with cytotoxic chemotherapy as first-line therapy; in unselected patients, evidence is insufficient to recommend single-agent erlotinib or gefitinib as first-line therapy; first-line use of gefitinib may be recommended for patients with activating <i>EGFR</i> mutations; if <i>EGFR</i> mutation status is negative or unknown, cytotoxic chemotherapy is preferred (see A2)
A8	On basis of results of one large phase III RCT, update committee recommends addition of bevacizumab (15 mg/kg every 3 weeks) to carboplatin/paclitaxel, except for patients with squamous cell carcinoma histologic type, brain metastases, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG performance status > 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension; bevacizumab may be continued as tolerated until disease progression
A9	On basis of results of one large phase III RCT, clinicians may consider addition of cetuximab to cisplatin/vinorelbine in first-line therapy in patients with <i>EGFR</i> -positive tumor as measured by immunohistochemistry; cetuximab may be continued as tolerated until disease progression
<b>B. Second-line chemotherapy</b>	
B1	Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when disease has progressed during or after first-line platinum-based therapy
B2	Evidence does not support selection of specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone
<b>C. Third-line chemotherapy</b>	
C1	When disease progresses on or after second-line chemotherapy, treatment with erlotinib may be recommended as third-line therapy for patients with performance status of 0 to 3 who have not received prior erlotinib or gefitinib
C2	Data are not sufficient to make recommendation for or against using cytotoxic drug as third-line therapy; these patients should consider experimental treatment, clinical trials, and best supportive care
<b>D. Molecular analysis</b>	
D1	Evidence is insufficient to recommend routine use of molecular markerst to select systemic treatment in patients with metastatic NSCLC
D2	To obtain tissue for more accurate histologic classification or investigational purposes, update committee supports reasonable efforts to obtain more tissue than that contained in routine cytology specimen

NOTE. Bold font indicates 2011 focused update changes.  
Abbreviations: ASCO, American Society of Clinical Oncology; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR, epidermal growth factor receptor; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; RCT, randomized clinical trial; TKI, tyrosine kinase inhibitor.  
\*As defined by the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project, for the 7th edition of the TNM Classification of Malignant tumors.<sup>10a</sup>  
†In April 2011, ASCO issued a Provisional Clinical Opinion regarding EGFR testing; it will be incorporated into future updates of NSCLC guideline: On the basis of the results of five phase III RCTs, patients with NSCLC who are being considered for first-line therapy with an EGFR TKI (patients who have not previously received chemotherapy or an EGFR TKI) should have their tumor tested for *EGFR* mutations to determine whether an EGFR TKI or chemotherapy is appropriate first-line therapy (<http://www.asco.org/jco/egfr>).

## Literatur

### Literatur

1. **Al-Saleh K, Quinton C, Ellis PM.** Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis. *Curr Oncol* 2012; 19 (1): e9-e15.
2. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Non-small cell lung cancer - stage III. Calgary, Alb (CAN): Alberta Health Service (AHS) 2012; <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lu003-nlscs-stage3.pdf>, Zugriff am 08.09.2014.
3. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Non-small cell lung cancer stage IV, Stand: November 2013. Edmonton (CAN): Alberta Health Services 2013; <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf>, Zugriff am 22.07.2014.
4. **Azim HA, Jr., Elattar I, Loberiza FR, Jr., Azim H, Mok T, Ganti AK.** Third generation triplet cytotoxic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic overview. *Lung Cancer* 2009; 64 (2): 194-8.
5. **Azzoli CG, Giaccone G, Temin S.** American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract* 2010; 6 (1): 39-43.
6. **Azzoli CG, Temin S, Aliff T, Baker S Jr, Brahmer J, Johnson DH, Laskin JL, Masters G, Milton D, Nordquist L, Pao W, Pfister DG, Piantadosi S, Schiller JH, Smith R, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Giaccone G.** 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (28): 3825-31.
7. **Botrel TE, Clark O, Clark L, Paladini L, Faleiros E, Pegoretti B.** Efficacy of bevacizumab (Bev) plus chemotherapy (CT) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2011; 74 (1): 89-97.
8. **Breuer J, Nachtnebel A.** Afatinib (Giotrif®) for the treatment of EGFR TKI-naïve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutation(s). Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA) 2013;
9. **Bria E, Milella M, Cuppone F, Novello S, Ceribelli A, Vaccaro V, Sperduti I, Gelibter A, Scagliotti GV, Cognetti F, Giannarelli D.** Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22 (10): 2277-85.
10. **Brodowicz T, Ciuleanu T, Crawford J, Filipits M, Fischer JR, Georgoulas V, Gridelli C, Hirsch FR, Jassem J, Kosmidis P, Krzakowski M, Manegold C, Pujol JL, Stahel R, Thatcher N, Vansteenkiste J, Minichsdorfer C, Zochbauer-Muller S, Pirker R, Zielinski CC.** Third EORTC consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2012; 23 (5): 1223-9.

11. **Brown T, Pilkington G, Bagust A, Boland A, Oyee J, Tudur-Smith C, Blundell M, Lai M, Martin SC, Greenhalgh J, Dundar Y, Dickson R.** Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013; 17 (31): 1-278.
12. **Cancer Care Ontario.** Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline, Stand: Mai 2014. Toronto: Cancer Care Ontario, 2014  
<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34353>, Zugriff am 22.7.2014.
13. **Chen P, Wang L, Liu B, Zhang HZ, Liu HC, Zou Z.** EGFR-targeted therapies combined with chemotherapy for treating advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67 (3): 235-43.
14. **Chen X, Liu Y, Roe OD, Qian Y, Guo R, Zhu L, Yin Y, Shu Y.** Gefitinib or erlotinib as maintenance therapy in patients with advanced stage non-small cell lung cancer: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8 (3): e59314.
15. **de Castria TB, da Silva Edina MK, Gois Aécio FT, Riera R.** Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (8): CD009256.
16. **de Marinis F., Rossi A, Di MM, Ricciardi S, Gridelli C.** Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. *Lung Cancer* 2011; 73 (1): 1-10.
17. **Des Guetz G., Uzzan B, Nicolas P, Valeyre D, Sebbane G, Morere JF.** Comparison of the efficacy and safety of single-agent and doublet chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer in the elderly: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;
18. **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft.** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie (AWMF Leitlinien-Register Nr.020-007). *Pneumologie* 2010; 64 (Supplement 2): e1-e164. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-007\\_S3\\_Praevention\\_Diagnostik\\_Therapie\\_und\\_Nachsorge\\_des\\_Lungenkarzinoms\\_laeng\\_02-2010\\_02-2015.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007_S3_Praevention_Diagnostik_Therapie_und_Nachsorge_des_Lungenkarzinoms_laeng_02-2010_02-2015.pdf), Zugriff am 08..09.2014.
19. **Di Maio M., Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachtors FM, Gebbia V, Smit EF, Morabito A, Gallo C, Perrone F, Gridelli C.** Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (11): 1836-43.
20. **Ganguli A, Wiegand P, Gao X, Carter JA, Botteman MF, Ray S.** The impact of second-line agents on patients' health-related quality of life in the treatment for non-small cell lung cancer: a systematic review. *Qual Life Res* 2013; 22 (5): 1015-26.
21. **Gao G, Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q.** A meta-analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 65 (3): 339-44.

22. **Gao H, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H, Aziz F, Wang D, Zhang T.** Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of randomized trials. *Anticancer Drugs* 2011; 22 (9): 842-52.
23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. Berlin (Ger): G-BA 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1983/2014-05-08\\_AM-RL-XII\\_Afatinib\\_2013-11-15-D-082\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1983/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_BAnz.pdf), Zugriff am 22.7.2014.
24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI-Off-Label-Use Teil A Ziffer III. Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie, Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers, Juli 2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2895/2014-07-17\\_AM-RL-VI\\_Carboplatin-haltige%20AM\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2895/2014-07-17_AM-RL-VI_Carboplatin-haltige%20AM_TrG.pdf), Zugriff am 22.07.2014.
25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib, Mai 2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08\\_AM-RL-XII\\_Afatinib\\_2013-11-15-D-082\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf), Zugriff am 22.07.2014.
26. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib, vom 2. Mai 2013. Berlin (Ger): G-BA, 2013 [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1704/2013-05-02\\_AM-RL-XII\\_Crizotinib\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1704/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_BAnz.pdf), Zugriff am 17.07.2013.
27. **Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, Ung YC, Evans WK.** First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2010; 5 (2): 260-74.
28. **Grossi F, Aita M, Defferrari C, Rosetti F, Brianti A, Fasola G, Vinante O, Pronzato P, Pappagallo G.** Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach. *Oncologist* 2009; 14 (5): 497-510.
29. **Haaland B, Tan PS, de CG, Jr., Lopes G.** Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac Oncol* 2014; 9 (6): 805-11.
30. **Health Technology Assessment.** Clinical and cost effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011; <http://www.hta.ac.uk/2238>, Zugriff am 22.08.2014.
31. **Ibrahim EM.** Frontline gefitinib in advanced non-small cell lung cancer: Meta-analysis of published randomized trials. *Ann Thorac Med* 2010; 5 (3): 153-60.



32. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** [A13-13] Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib), Stand: April 2013, IQWiG-Berichte Nr. 162. Köln: IQWiG, 2013 [https://www.iqwig.de/download/A13-13\\_Addendum-zum-Auftrag-A12-15\\_Crizotinib.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-13_Addendum-zum-Auftrag-A12-15_Crizotinib.pdf), Zugriff am 22.07.2014.
33. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Crizotinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung [A12-15]). Köln (GER): IQWiG 2013; [https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12\\_15\\_crizotinib\\_nutzenbewertung\\_gemass\\_35a\\_sgb\\_v\\_dossierbewertung.3048.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_15_crizotinib_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3048.html), Zugriff am 22.07.2014.
34. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-41, Version 1.0, Stand: Februar 2014). Köln (GER): IQWiG 2014; (IQWiG-Berichte Nr. 206): [https://www.iqwig.de/download/A13-41\\_Afatinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf), Zugriff am 22.07.2014.
35. **Jiang J, Huang L, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q.** Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 2011; 50 (4): 582-8.
36. **Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q.** Non-platinum doublets were as effective as platinum-based doublets for chemotherapy-naïve advanced non-small-cell lung cancer in the era of third-generation agents. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139 (1): 25-38.
37. **Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q.** Paclitaxel plus platinum or gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results from 6 randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2013; 18 (6): 1005-13.
38. **June KL.** Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis (Provisional abstract). *JAMA* 2014; 311 (14): 1430-7.
39. **Ku GY, Haaland BA, de Lima LG, Jr.** Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III trials. *Lung Cancer* 2011; 74 (3): 469-73.
40. **Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM, Tan EH, Ho JC, Chu dT, Zaatar A, Osorio Sanchez JA, Vu VV, Au JS, Inoue A, Lee SM, GebSKI V, Yang JC.** Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105 (9): 595-605.
41. **Lee JK, Hahn S, Kim DW, Suh KJ, Keam B, Kim TM, Lee SH, Heo DS.** Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA* 2014; 311 (14): 1430-7.
42. **Li C, Sun Y, Pan Y, Wang Q, Yang S, Chen H.** Gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a literature-based meta-analysis. *Lung* 2010; 188 (5): 359-64.
43. **Li N, Yang L, Ou W, Zhang L, Zhang SL, Wang SY.** Meta-Analysis of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Compared with Chemotherapy as Second-Line Treatment in Pretreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS One* 2014; 9 (7): e102777.

44. **Li X, Wang H, Lin W, Xu Q.** Efficacy of combining targeted therapy with pemetrexed or docetaxel as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2014;
45. **Liang W, Wu X, Fang W, Zhao Y, Yang Y, Hu Z, Xue C, Zhang J, Zhang J, Ma Y, Zhou T, Yan Y, Hou X, Qin T, Dinglin X, Tian Y, Huang P, Huang Y, Zhao H, Zhang L.** Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *PLoS One* 2014; 9 (2): e85245.
46. **Lima AB, Macedo LT, Sasse AD.** Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6 (8): e22681.
47. **Morth C, Valachis A.** Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies. *Lung Cancer* 2014; 84 (3): 209-14.
48. **National Institute for Health and Care Excellence.** Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer, TA 310, Stand: April 2014. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2014 <http://www.nice.org.uk/guidance/ta310/resources/guidance-afatinib-for-treating-epidermal-growth-factor-receptor-mutationpositive-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf>, Zugriff am 22.7.2014.
49. **National Institute for Health and Care Excellence.** Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer, Stand: 2010. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2009;
50. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer, TA 258, Stand: Juni 2012. London (UK): NICE <http://www.nice.org.uk/guidance/ta258/resources/guidance-erlotinib-for-the-firstline-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-egfrtk-mutationpositive-nonsmallcell-lung-cancer-pdf>.
51. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pemetrexed for the maintenance treatment of non-small-cell lung cancer. London (UK): NICE 2010; (Technology appraisal guidance; no. 190): <http://www.nice.org.uk/guidance/ta190>, Zugriff am 20.08.2014.
52. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer, TA 192, Stand: Juli 2010. London (UK): NICE 2012; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta192/resources/guidance-gefitinib-for-the-firstline-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf>; Zugriff am 22.07.2014.
53. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Crizotinib for previously treated non- small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene; TA 296, Stand: September 2013. London (UK): NICE 2013; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta296/resources/guidance-crizotinib-for-previously-treated-nonsmallcell-lung-cancer-associated-with-an-anaplastic-lymphoma-kinase-fusion-gene-pdf>, Zugriff am 28.07.2014.

54. **Ouyang PY, Su Z, Mao YP, Deng W, Xie FY.** Combination of EGFR-TKIs and Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced NSCLC: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2013; 8 (11): e79000.
55. **Pan G, Ke S, Zhao J.** Comparison of the efficacy and safety of single-agent erlotinib and doublet molecular targeted agents based on erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis. *Target Oncol* 2013; 8 (2): 107-16.
56. **Perez-Moreno MA, Galvan-Banqueri M, Flores-Moreno S, Villalba-Moreno A, Cotrina-Luque J, Bautista-Paloma FJ.** Systematic review of efficacy and safety of pemetrexed in non-small-cell-lung cancer. *Int J Clin Pharm* 2014; 36 (3): 476-87.
57. **Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Barni S.** Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Clin Lung Cancer* 2012; 13 (2): 107-14.
58. **Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Ardine M, Barni S.** Platinum rechallenge in patients with advanced NSCLC: a pooled analysis. *Lung Cancer* 2013; 81 (3): 337-42.
59. **Pilotto S, Di MM, Peretti U, Kinspergher S, Brunelli M, Massari F, Sperduti I, Giannarelli D, de MF, Tortora G, Bria E.** Predictors of outcome for patients with lung adenocarcinoma carrying the epidermal growth factor receptor mutation receiving 1st-line tyrosine kinase inhibitors: Sensitivity and meta-regression analysis of randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 90 (2): 135-45.
60. **Qi WX, Sun YJ, Shen Z, Yao Y.** Risk of interstitial lung disease associated with EGFR-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 24 phase III clinical trials. *J Chemother* 2014; 1973947814Y0000000189.
61. **Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Lin F, Yao Y.** Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung* 2012; 190 (5): 477-85.
62. **Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Lin F, Yao Y.** Erlotinib and pemetrexed as maintenance therapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and indirect comparison. *Curr Med Res Opin* 2012;
63. **Qi WX, Wang Q, Jiang YL, Sun YJ, Tang LN, He AN, Min DL, Lin F, Shen Z, Yao Y.** Overall survival benefits for combining targeted therapy as second-line treatment for advanced non-small-cell-lung cancer: a meta-analysis of published data. *PLoS One* 2013; 8 (2): e55637.
64. **Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, Diekemper R, Detterbeck FC, Arenberg DA.** Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl): e314S-e340S.
65. **Russo A, Rizzo S, Fulfarò F, Adamo V, Santini D, Vincenzi B, Gebbia N, Carreca I.** Gemcitabine-based doublets versus single-agent therapy for elderly patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a Literature-based Meta-analysis. *Cancer* 2009; 115 (9): 1924-31.

66. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of lung cancer. A national clinical guideline. SIGN Publication No. 137, Stand: Februar 2014. Edinburgh (UK): SIGN 2014; <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf>, Zugriff am 22.07.2014.
67. **Scottish Medicines Consortium.** Crizotinib (Xalkori) - treatment of adults with previously treated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Stand: Oktober 2013. Glasgow: Scottish Medicines Consortium 2013; [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/crizotinib\\_Xalkori\\_Resubmission\\_FINAL\\_September\\_2013\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/crizotinib_Xalkori_Resubmission_FINAL_September_2013_website.pdf), Zugriff am 28.7.2014.
68. **Semlitsch T, Jeitler K.** Crizotinib (Xalkori®) for the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA) 2013; (4):
69. **Shen G, Bian G, Yu H, Gao M, Kang D, Shen G, Hu S.** Comparison between cisplatin plus vinorelbine and cisplatin plus docetaxel in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Clin Oncol* 2014; 2 (1): 146-50.
70. **Shi L, Tang J, Tong L, Liu Z.** Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lung Cancer* 2014; 83 (2): 231-9.
71. **Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, Sequist LV, Ireland B, Stinchcombe TE.** Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl): e341S-e368S.
72. **Soria JC, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, Burcoveanu D, Fukuoka M, Besse B, Pignon JP.** Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013; 24 (1): 20-30.
73. **Tassinari D, Carloni F, Santelmo C, Tamburini E, Lazzari AL, Tombesi P, Sartori S.** Second line treatments in advanced platinum-resistant non small cell lung cancer. A critical review of literature. *Rev Recent Clin Trials* 2009; 4 (1): 27-33.
74. **Tassinari D, Scarpi E, Sartori S, Drudi F, Castellani C, Carloni F, Tombesi P, Lazzari-Agli L.** Noninferiority trials in second-line treatments of nonsmall cell lung cancer: a systematic review of literature with meta-analysis of phase III randomized clinical trials. *Am J Clin Oncol* 2012; 35 (6): 593-9.
75. **Tassinari D, Scarpi E, Sartori S, Tamburini E, Santelmo C, Tombesi P, Lazzari AL.** Second-line treatments in non-small cell lung cancer: a systematic review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials. *Chest* 2009; 135 (6): 1596-609.
76. **Tsujino K, Kurata T, Yamamoto S, Kawaguchi T, Kubo A, Isa S, Hasegawa Y, Ou SH, Takada M, Ando M.** Is consolidation chemotherapy after concurrent chemo-radiotherapy beneficial for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer? A pooled analysis of the literature. *J Thorac Oncol* 2013; 8 (9): 1181-9.
77. **Wang F, Wang LD, Li B, Sheng ZX.** Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung

Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2011;

78. **Xiao YY, Zhan P, Yuan DM, Liu HB, Lv TF, Song Y, Shi Y.** Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy alone in advanced NSCLC: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Pharmacol 2013; 69 (2): 151-9.
79. **Xu C, Zhou Q, Wu YL.** Can EGFR-TKIs be used in first line treatment for advanced non-small cell lung cancer based on selection according to clinical factors ? -- A literature-based meta-analysis. J Hematol Oncol 2012; 5 (1): 62.
80. **Yang K, Wang YJ, Chen XR, Chen HN.** Effectiveness and safety of bevacizumab for unresectable non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Clin Drug Investig 2010; 30 (4): 229-41.
81. **Yang X, Yang K, Kuang K.** The efficacy and safety of EGFR inhibitor monotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review. Curr Oncol Rep 2014; 16 (6): 390.
82. **Yu Y, Xu X, Du Z, Shi M.** Non-platinum regimens of gemcitabine plus docetaxel versus platinum-based regimens in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis on 9 randomized controlled trials. Cancer Chemother Pharmacol 2012;
83. **Yuan DM, Wei SZ, Lu YL, Zhang Y, Miao XH, Zhan P, Yu LK, Shi Y, Song Y.** Single-agent maintenance therapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Chin Med J (Engl ) 2012; 125 (17): 3143-9.
84. **Zhang J, Zhang W, Huang S, Li H, Li Y, Chen H, Wu W, Zhou W, Wang C, Liao H, Gu L.** Maintenance erlotinib improves clinical outcomes of unresectable advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Database of Abstracts of Reviews of Effects 2012; (2): 849-58.
85. **Zhang JW, Zhao YY, Guo Y, Xue C, Hu ZH, Huang Y, Zhao HY, Zhang J, Wu X, Fang WF, Ma YX, Zhang L.** The impact of both platinum-based chemotherapy and EGFR-TKIs on overall survival of advanced non--small cell lung cancer. Chin J Cancer 2013;
86. **Zhang X, Lu J, Xu J, Li H, Wang J, Qin Y, Ma P, Wei L, He J.** Pemetrexed plus platinum or gemcitabine plus platinum for advanced non-small cell lung cancer: final survival analysis from a multicentre randomized phase II trial in the East Asia region and a meta-analysis. Respiriology 2012;
87. **Zhao N, Zhang XC, Yan HH, Yang JJ, Wu YL.** Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Lung Cancer 2014; 85 (1): 66-73.
88. **Zhong C, Liu H, Jiang L, Zhang W, Yao F.** Chemotherapy plus best supportive care versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2013; 8 (34): -e58466.