



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

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

Atezolizumab

Vom 2. April 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	21
4. Verfahrensablauf	21
5. Beschluss	23
6. Anhang	33
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	33
B. Bewertungsverfahren.....	40
1. Bewertungsgrundlagen	40
2. Bewertungsentscheidung.....	40
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	40
2.2 Nutzenbewertung	40
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	40
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	40
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	40
2.2.4 Therapiekosten	40
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	41
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	42
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	47
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	48
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	48
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	49
5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG	49
5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	71

5.3	Stellungnahme des vfa.....	77
5.4	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	82
5.5	Stellungnahme der DGHO, DGP und AIO	87
D.	Anlagen	105
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	105
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	112

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq®) wurde am 15. Oktober 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 5. März 2019 hat Tecentriq die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Am 13. November 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Zusammenlegung der Bewertungsverfahren von Atezolizumab nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 20. Dezember 2018 hat der G-BA dem Antrag auf Zusammenlegung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V zugestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. September 2019 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Atezolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur

Erstlinienbehandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Atezolizumab 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 Atezolizumab (Tecentriq®) gemäß Fachinformation

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie
Pembrolizumab als Monotherapie
- b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $< 50\%$ (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie

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

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus
oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
oder
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen)

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

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

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

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

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

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie grundsätzlich die Wirkstoffe Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, Crizotinib, Dabrafenib, Trametinib, Bevacizumab und Pembrolizumab zur Verfügung.

Da Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven NSCLC laut vorliegendem Anwendungsgebiet vor der Therapie mit Atezolizumab bereits eine entsprechende zielgerichtete Therapie erhalten haben sollten, sind diese Tyrosinkinase-Inhibitoren nicht einbezogen worden.

zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt deshalb nicht in Betracht. Die Durchführung einer Operation oder Strahlentherapie als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Pembrolizumab: (Kombinationstherapie): Beschluss vom 19. September 2019
- Pembrolizumab (PD-L1 Expression: TPS \geq 50 %): Beschluss vom 3. August 2017
- Dabrafenib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017
- Trametinib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017
- Crizotinib (ROS1-positives NSCLC): Beschluss vom 16. März 2017

Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage VI – Off-Label-Use, Beschluss vom 18. Oktober 2018: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

zu 4. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und des zugelassenen Anwendungsgebietes von Pembrolizumab differenziert der G-BA Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechend der PD-L1-Expression mit einem Trennwert von 50 % (TPS) in zwei Teilpopulationen.

In der Teilpopulation b) befinden sich ferner unterschiedliche Patientengruppen: Wildtyp-Patienten mit einer PD-L1-Expression $<$ 50 % sowie Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation (jeweils unabhängig von der PD-L1-Expression), die bereits eine oder mehrere entsprechende zielgerichtete Therapielinien erhalten haben.

a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von \geq 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie

Aktuelle Leitlinien empfehlen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei einer PD-L1-Expression von \geq 50% eine Monotherapie mit Pembrolizumab. Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab als Monotherapie auf Basis von Daten aus der Studie Keynote-024 ergab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 3. August 2017). Pembrolizumab führte zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens und verzögerte das Auftreten von schweren UEs. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich ebenfalls vorteilhafte Effekte und bedeutsame Krankheitssymptome traten später auf. Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wurde mit Beschluss vom 19. September 2019 durch den G-BA für die Patientengruppe mit einer PD-L1-Expression von \geq 50 % (TPS) auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie bewertet. Da sich das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens im Endpunkt Gesamtüberleben für die gesamte Teilpopulation nicht quantifizieren lässt und eine Bewertung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht möglich ist, wird einen Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Auf dieser Datenbasis legt der G-BA Pembrolizumab als Monotherapie als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % (TPS) fest.

- b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie

Für Patienten mit einer PD-L1 Expression <50% stellt laut der vorliegenden Evidenz eine platinbasierte Kombinationschemotherapie (Cis- oder Carboplatin) mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) einen Therapiestandard dar. Aus der Evidenz lässt sich jedoch keine Präferenz für eine bestimmte Kombination ableiten.

Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch für Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie), wobei sich die Auswahl der Platinkomponente am unterschiedlichen Toxizitätsprofil und an bestehenden Komorbiditäten der Patienten orientieren sollte.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie mit Beschluss vom 19. September 2019 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen ausgesprochen. Für Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS) wurde auf Basis einer Meta-Analyse der beiden randomisierten, kontrollierten Studien Keynote-021G und Keynote-189 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Pemetrexed plus platinhaltiger Chemotherapie festgestellt. Es zeigte sich ein Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben, dessen Ausmaß aufgrund vorliegender Subgruppenanalysen und deren relevanter Unsicherheiten nicht quantifizierbar war. Bei der Festlegung der vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie wird berücksichtigt, dass eine Meta-Analyse von zwei randomisierten, kontrollierten Studien die Datenbasis für diese Teilpopulation bildet. Des Weiteren wurde in den Stellungnahmen zur vorliegenden Nutzenbewertung von klinischen Experten ausgeführt, dass Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie einen weiteren Behandlungsstandard in der Versorgung darstellt. Daher sieht der G-BA auch diese Therapieoption als eine weitere zweckmäßige Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet an.

Nab-Paclitaxel ist in Kombination mit Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des NSCLCs zugelassen. In den Leitlinien wird diese Kombination im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen, daher stuft der G-BA nab-Paclitaxel als eine weitere zweckmäßige Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Bevacizumab ist nicht von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Leitlinien beschreiben Bevacizumab (zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie) lediglich als eine mögliche Therapieoption für ausgesuchte Patienten. Dem höheren Nebenwirkungsrisiko steht eine unklare Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber. Auf Basis der vorliegenden Evidenz stellt Bevacizumab keine Standardtherapie im geplanten Anwendungsgebiet dar.

Auf Basis von Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten lässt sich ableiten, dass Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positiven NSCLC primär die zur Verfügung stehenden zielgerichteten Therapieoptionen (Tyrosinkinaseinhibitoren) ausschöpfen sollten. Für eine darauffolgende (chemotherapeutische) Erstlinienbehandlung gibt es keine Behandlungsempfehlungen, die auf hochwertiger Evidenz beruhen. Unter Berücksichtigung, dass sich eine zielgerichtete Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitoren deutlich vom pharmakologischen Ansatz einer Chemotherapie unterscheidet, kommen laut aktueller Leitlinien prinzipiell alle zugelassenen Therapieoptionen infrage, die auch nicht vorbehandelten Patienten ohne aktivierende Mutationen zur Verfügung stehen.

Da Atezolizumab laut vorliegendem Anwendungsgebiet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin angewendet wird, kommen Monochemotherapien wie Gemcitabin oder Vinorelbin nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Als Zielpopulation für eine Behandlung mit der Kombinationstherapie aus vier Wirkstoffen werden vorwiegend Patienten mit einem guten Allgemeinzustand angesehen.

Der G-BA hat deshalb für Patienten mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression) sowie für Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positiven NSCLC nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Gegenüber der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diese für die Teilpopulation b) um Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie ergänzt.

Die Änderung erfolgt unter Berücksichtigung des Beschlusses zu Pembrolizumab vom 19. September 2019 und des in den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften und Experten vorgebrachten Stellenwerts von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie in der Versorgung.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atezolizumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von \geq 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie

Für die Behandlung von Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von \geq 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor, da er keine geeigneten Studien für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren konnte. Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis dieser Datenlage nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

- b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie

Für die Behandlung von Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Atezolizumab legt der pharmazeutische Unternehmer einen direkten Vergleich zweier Arme der Studie IMpower150 vor. Bei der Studie IMpower150 handelt es sich um eine noch laufende, randomisierte, kontrollierte, offene Parallelgruppenstudie. Die Studie wurde im März 2015 begonnen und umfasst drei Gruppen mit insgesamt 1202 Patienten. Laut Einschlusskriterien wurden in der Studie Erwachsene mit einem metastasierten, nicht-plattenepithelialen NSCLC im Stadium IV untersucht. Der Einschluss erfolgte unabhängig von PD-L1-Expression sowie von einer EGFR- oder ALK-Tumormutation, jedoch sollte die Expression bzw. der Mutationsstatus bekannt sein. Es wurden nur Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 1 aufgenommen. Die Studie wird weltweit in 26 Ländern durchgeführt.

In der Studie IMpower150 wurde die PD-L1-Expression im Tumorgewebe über den Anteil PD-L1-positiver Tumorzellen (TC) und PD-L1-positiver Immunzellen (IC) bestimmt. Eine PD-L1-Expression von TC0/1/2 und IC0/1/2 wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers als Annäherung an einen Tumor Proportion Score (TPS) < 50 % angesehen. Komplementär dazu wird eine PD-L1-Expression von TC3 oder IC3 durch den pharmazeutischen Unternehmer als Annäherung an eine PD-L1-Expression ≥ 50 % gemäß TPS gewertet. Es wird kritisch gesehen, dass eine nachvollziehbare und stichhaltige Begründung, inwieweit insbesondere eine PD-L1-Expression von IC3 tatsächlich einer Annäherung an einen TPS ≥ 50 % entspricht, durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt wurde.

Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer die Gruppe Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab der Gruppe Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab im Rahmen eines direkten Vergleiches gegenübergestellt. Der Vergleich mit Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßige Vergleichstherapie, die hiermit nicht adäquat umgesetzt wird. Der direkte Vergleich wird demzufolge nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Des Weiteren legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studie E4599 vor. Die Studie E4599 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Paclitaxel + Carboplatin mit Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin. Laut Einschlusskriterien sollten Erwachsene mit einem anders als plattenepithelial klassifizierten NSCLC eingeschlossen werden, die eine fortgeschrittene, metastasierte oder rezidierte Erkrankung hatten. Es wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS ≤ 1 aufgenommen. Eine vorangegangene systemische Chemotherapie war nicht erlaubt. Die Studie wurde von 2001 bis 2005 in Puerto Rico, Südafrika und den USA durchgeführt. Die PD-L1-Expression als auch der EGFR- und ALK-Mutationsstatus sind unbekannt.

Zum Nachweis eines Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Carboplatin + Paclitaxel aus der Studie E4599 über den Brückenkomparator Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin aus der Studie IMpower150 vor. Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist nicht verwertbar.

Dieser Beurteilung liegen zum einen Unterschiede in der Versorgung des NSCLCs zugrunde. Zwischen den jeweils letzten Datenschnitten der beiden Studien liegt ein Zeitraum von etwa 12 Jahren. Innerhalb dieser Zeit kam es zu wesentlichen Änderungen bzw. Neuerungen in der Versorgung des NSCLC, was sich u.a. in unterschiedlichen Vor- und Folgetherapien widerspiegelt.

Ein Einschlusskriterium für die IMpower150 Studie war, dass Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation nur nach Versagen einer vorherigen entsprechenden zielgerichteten Therapie aufgenommen wurden. Diese zielgerichteten Vortherapien standen Patienten der Studie E4599 nicht zur Verfügung. Für die Studie E4599 bleibt somit der Anteil an Patienten mit EGFR- oder ALK-mutierten Tumoren, die für eine zielgerichtete Therapie vor Studieneinschluss grundsätzlich infrage gekommen wären, unklar. Bei den Folgetherapien verhält es sich ähnlich. So wurden in der IMpower150 35% der Patienten mit einer Immuntherapie und 9% der Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer zielgerichteten Folgetherapie behandelt. Diese Behandlungsoptionen waren für Patienten der E4599 Studie noch nicht verfügbar.

Des Weiteren werden die Patientencharakteristika der beiden Studien als nicht hinreichend ähnlich angesehen. In die Studie IMpower150 wurden ausschließlich Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC eingeschlossen, wohingegen dies kein Einschlusskriterium für die Studie E4599 war. In der Studie E4599 wurde nur das nachgewiesene plattenepitheliale Karzinom explizit ausgeschlossen. Ferner fehlen Angaben zu weiteren Merkmalen wie Raucherstatus, Zeit seit Diagnose der Erkrankung sowie Tumorgröße zu Studienbeginn und Begleitbehandlungen in der Studie E4599.

Zusammenfassend können die Studien IMpower150 und E4599 nicht als hinreichend ähnlich angesehen werden. Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist somit nicht verwertbar. Auf dieser Datenbasis ist es nicht möglich, einen Zusatznutzen für Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten. Daher ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes des Arzneimittels Tecentriq mit dem Wirkstoff Atezolizumab. Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von ≥ 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie
- b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie

Zu Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

Pembrolizumab als Monotherapie

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis dieser Datenlage nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Zu Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus
oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
oder
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen)

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der noch laufenden, randomisierten, kontrollierten, offenen Parallelgruppenstudie IMpower150 vor. Laut Einschlusskriterien wurden in der Studie Erwachsene mit einem metastasierten, nicht-plattenepithelialen NSCLC im Stadium IV untersucht. Des Weiteren wird die randomisierte, kontrollierte, offene Parallelgruppenstudie E4599 zum Vergleich von Paclitaxel + Carboplatin mit Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin dargestellt. Laut Einschlusskriterien sollten Erwachsene mit einem anders als plattenepithelial klassifizierten NSCLC eingeschlossen werden, die eine fortgeschrittene, metastasierte oder rezidierte Erkrankung hatten.

In der Studie IMpower150 erfolgt ein direkter Vergleich von Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab gegenüber Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab, was nicht der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, die Bevacizumab ausschließt. Der direkte Vergleich wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ferner wird ein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber Carboplatin + Paclitaxel aus der Studie E4599 über den Brückenkomparator Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin aus der Studie IMpower150 vorgelegt. Aufgrund der unterschiedlichen Zeiträume der Studiendurchführungen und damit einhergehender Unterschiede in der Versorgung des NSCLC im historischen Verlauf und der nicht hinreichend ähnlichen Patientencharakteristika zwischen den beiden Studien sowie Unklarheiten bezüglich weiterer Faktoren ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht verwertbar. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet zu ermöglichen (Pembrolizumab: 19. September 2019; Osimertinib: 17. Januar 2019; Alectinib: 21. Juni 2018; Ceritinib: 01. Februar 2018) wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

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

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird die Inzidenz für 2019 mit 56 979 Patienten aus den Tragenden Gründen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab (D-447, Beschluss des G-BA vom 19.09.2019, Dossierbewertung IQWiG: A19-30) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

Über 9 Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 bis 82 %.²
2. Davon befinden sich 49,2 % der Patienten im Stadium IV.³
3. Der Anteil von aktivierenden EGFR-Mutationen liegt bei ungefähr 4,9 bis 10,3 %.^{2,4}
4. Der Anteil der ALK-Translokationen liegt bei ungefähr 2 bis 3,9 %.⁵
5. Für die Teilpopulation a) wird von Teilschritt 2 die Summe der Treibermutationen aus den Teilschritten 3 und 4 abgezogen.
6. Eine nicht-plattenepitheliale Histologie weisen 63,1% der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV auf.⁶
7. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 bis 78,5 % der Fälle durchgeführt.³
- 8a. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS < 50 %) beträgt 71,1 %.³
- 8b. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) beträgt 28,9 %.³
9. Anteil der GKV-Patienten: 85,9 %.⁷

Daraus ergeben sich für

a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von ≥ 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, Erstlinientherapie

ca. 2320 bis 2640 Patienten

b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie

ca. 6670 bis 6950 Patienten

² Beschluss zu Osimertinib vom 17.01.2019

³ Beschluss zu Pembrolizumab vom 03.08.2017

⁴ Angaben basieren auf den von der Histologie (plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial) unabhängigen Anteilswerten

⁵ Beschluss zu Crizotinib vom 16.06.2016

⁶ Beschluss zu Nivolumab vom 20.10.2016

⁷ Beschluss zu Pembrolizumab vom 19.09.2019

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 Tecentriq® (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Februar 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf

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

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

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 10. Januar 2020).

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Atezolizumab in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin und Bevacizumab während der Induktionsphase 1.200 mg alle drei Wochen über vier oder sechs Zyklen. Auf die Induktionsphase folgt eine Erhaltungsphase ohne Chemotherapie, während der Tecentriq 1.200 mg, gefolgt von Bevacizumab, alle drei Wochen intravenös verabreicht wird.

Die empfohlene Dosierung für Pembrolizumab in der Monotherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen. Für die Kostenberechnung wird das dreiwöchige Therapieschema herangezogen.

Laut Fachinformation (Cisplatin Accord (Stand: 07/2017)) wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin 75 - 100 mg/m², in Kombination mit Docetaxel und Pemetrexed 75 mg/m² und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m².

Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt. Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m² bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve). Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wird laut Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von AUC 6.0 abgestellt.

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

zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Induktionstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6 Zyklen	1	4 - 6
+ Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6 Zyklen	1	4 – 6
+ Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6 Zyklen	1	4 – 6
+ Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6 Zyklen	1	4 – 6
<i>Erhaltungstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 – 13,4 Zyklen	1	11,4 – 13,4
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 – 13,4 Zyklen	1	11,4 – 13,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $< 50\%$ (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie				
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
+ Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
+ Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2	34,8

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
+ Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
+ Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
+ Vinoreblin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2	34,8
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
+ Nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	3	52,2

Verbrauch:

Die Körperoberfläche wird mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,0 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2017 = 1,90 m² (Rechnen mit 2 Nachkommastellen) errechnet. Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren aufgrund des Anwendungsgebietes nicht zu berücksichtigen.⁸

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Induktionstherapie</i>					
Atezolizumab	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	4 – 6	4 x 1200 mg – 6 x 1200 mg
+ Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4 – 6	4 x 600 mg + 4 x 450 mg – 6 x 600 mg + 6 x 450 mg
+ Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	4 – 6	4 x 150 mg + 8 x 100 mg – 6 x 150 mg + 12 x 100 mg

⁸ <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179005.html>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
+ Bevacizumab	7,5 mg/kg = 577,5 mg oder 15 mg/kg = 1155 mg	577,5 mg oder 1155 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg oder 3 x 400 mg	4 – 6	4 x 400 mg + 8 x 100 mg – 6 x 400 mg + 12 x 100 mg oder 12 x 400 mg – 18 x 400 mg
<i>Erhaltungstherapie</i>					
Atezolizumab	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 1200 mg – 13,4 x 1200 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 577,5 mg oder 15 mg/kg = 1155 mg	577,5 mg oder 1155 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg oder 3 x 400 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 400 mg + 22,8 x 100 mg – 13,4 x 400 mg + 26,8 x 100 mg oder 34,2 x 400 mg – 40,2 x 400 mg
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $< 50\%$ (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie					
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>					
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg
	80 mg/m ² = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m ²	950 mg	1 x 600 mg +	17,4	17,4 x 600 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungs- tage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchsch nittsverbrauch nach Wirkstärke
	= 950 mg		1 x 450 mg		17,4 x 450 mg
+ Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
+ Gemcitabin	1250 mg/ml ² =2375 mg	2375 mg	1 x 2000 mg + 2 x 200 mg	34,8	34,8 x 2000 mg + 69,6 x 200 mg
+ Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	17,4	17,4 x 150 mg + 34,8 x 100 mg
+ Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
+ Vinoreblin	25 mg/m ² = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	34,8	34,8 x 50 mg
	30 mg/m ² = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 17,4 x 450 mg
+ Nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg

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 § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Packungs größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
<i>Induktionstherapie</i>					
Atezolizumab	1 IFK	4.692,05 €	1,77 €	264,69 €	4.425,59 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	227,97 €	1,77 €	10,29 €	215,91 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	360,27 €	1,77 €	16,57 €	341,93 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	535,31 €	1,77 €	24,88 €	508,66 €
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	446,21 €	1,77 €	24,09 €	420,35 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1633,01 €	1,77 €	89,99 €	1541,25 €
<i>Erhaltungstherapie</i>					
Atezolizumab	1 IFK	4.692,05 €	1,77 €	264,69 €	4.425,59 €
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	474,17 €	1,77 €	25,64 €	446,76 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1.689,86 €	1,77 €	93,23 €	1.594,86 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie					
Pembrolizumab	1 IFK	3.083,93 €	1,77 €	172,85 €	2.909,31 €
b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $< 50\%$ (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie					
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>					
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,26 €	1,77 €	0,30 €	15,19 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,43 €	1,77 €	1,73 €	43,93 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,31 €	1,77 €	3,10 €	71,44 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	227,97 €	1,77 €	10,29 €	215,91 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Docetaxel	1 IFK	1.397,36 €	1,77 €	175,44 €	1.220,15 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Gemcitabin 200 mg	1 IFK	28,57 €	1,77 €	0,83 €	25,97 €
Gemcitabin 2000 mg	1 IFK	193,96 €	1,77 €	8,68 €	183,51 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	360,27 €	1,77 €	16,57 €	341,93 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	535,31 €	1,77 €	24,88 €	508,66 €
Pemetrexed	1 PIK	2.533,30€	1,77 €	558,64 €	1.972,89 €
Vinorelbin 10 mg	10 IFK	293,74 €	1,77 €	13,42 €	278,55 €
Vinorelbin 50 mg	10 IFK	1.424,29 €	1,77 €	67,07 €	1.355,45 €
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin 450 mg	1 IFK	227,97 €	1,77 €	10,29 €	215,91 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Nab-Paclitaxel	1 PIS	429,09 €	1,77 €	52,91 €	374,41 €

Stand Lauer-Tab: 15. März 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufschlagpreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung							
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	17,4	158,51 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 – 4,4 l/Tag	10 x 1.000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	17,4	170,07 € -
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		263,11 €
Paclitaxel							
Dexamethason 20 mg ⁹	50 TAB	118,61 €	1,77 €	0,00 €	116,84 €	17,4	81,32 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	18,62 €	1,77 €	1,97 €	14,88 €	17,4	103,56 €
Ranitidin 50 mg i.v.	5 IFK	15,08 €	1,77 €	0,19 €	13,12 €	17,4	45,66 €
Pemetrexed							
Dexamethason ⁷ 2 x 4 mg	100 TAB 4 mg	79,27 €	1,77 €	5,40 €	72,10 €	52,2	75,27 €
Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag ¹⁰	100 x 400 µg TAB	15,96 €	0,80 €	2,34 €	12,82 €	365	46,79 € - 93,59 €
Vitamin B12 ⁷ 1.000 µg/Tag	10 x 1.000 µg ILO	7,40 €	0,37 €	0,33 €	6,70 €	6	4,02 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; TAB = Tabletten							

⁹ Festbetrag

¹⁰ 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:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 10. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Juni 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 24. September 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Atezolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. September 2019 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 Atezolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Dezember 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2020 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 24. März 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der G-BA hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Die Patientenvertretung trägt den Beschluss mit.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juni 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Februar 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Februar 2020 4. März 2020 17. März 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. April 2020	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin)**

Vom 2. April 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren 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 20. Februar 2020 (BAnz AT 16.04.2020 B1), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Atezolizumab gemäß dem Beschluss vom 20. Juni 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Atezolizumab

Beschluss vom: 2. April 2020

In Kraft getreten am: 2. April 2020

BAnz AT 07.05.2020 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 5. März 2019):

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Pembrolizumab als Monotherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $< 50\%$ (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus
oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
oder
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es wurden keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Es wurden keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es wurden keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Es wurden keine Daten vorgelegt.
Erläuterungen: ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor n.b.: nicht bewertbar [mit Begründung]		

- b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $< 50\%$ (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-83) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Die vorgelegten Daten wurden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.
Morbidität	n.b.	Die vorgelegten Daten wurden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Die vorgelegten Daten wurden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.
Nebenwirkungen	n.b.	Die vorgelegten Daten wurden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.
Erläuterungen: ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor n.b.: nicht bewertbar [mit Begründung]		

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

a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie

ca. 2320 bis 2640 Patienten

b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $< 50\%$ (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie

ca. 6670 bis 6950 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 Tecentriq® (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Februar 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf

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

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

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-platteneithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Induktionstherapie</i>	
Atezolizumab	17.702,36 € – 26.553,54 €
Carboplatin	2.003,88 € – 3.005,82 €
Paclitaxel	4.770,08 € – 7.155,12 €
Bevacizumab	9.953,52 € – 14.930,28 € oder 19.138,32 € – 28.707,48 €
<i>Erhaltungstherapie</i>	
Atezolizumab	50.451,73 € – 59.302,91 €
Bevacizumab	28.367,53 € – 33.344,29 € oder 54.544,21 € – 64.113,37 €
Gesamt:	127.077,04 € – 170.417,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab	101.243,99 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	4 - 6	324 € - 486 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	4 - 6	324 € - 486 €
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €

- b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Induktionstherapie</i>	
Atezolizumab	17.702,36 € – 26.553,54 €
Carboplatin	2.003,88 € – 3.005,82 €
Paclitaxel	4.770,08 € – 7.155,12 €
Bevacizumab	9.953,52 € – 14.930,28 € oder 19.138,32 € – 28.707,48 €
<i>Erhaltungstherapie</i>	
Atezolizumab	50.451,73 € – 59.302,91 €
Bevacizumab	28.367,53 € – 33.344,29 € oder 54.544,21 € – 64.113,37 €
Gesamt	127.077,04 € – 170.417,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)</i>	
<i>Cisplatin plus Docetaxel</i>	
Cisplatin	2.007,44 €
Docetaxel	21.230,61 €
Gesamt	23.238,05 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	328,58 € - 421,62 €
<i>Cisplatin plus Gemcitabin</i>	
Cisplatin	2.007,44 € - 2.486,11 €
Gemcitabin	8.193,66 €
Gesamt	10.201,10 € - 10.679,77 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	328,58 € - 421,62 €
<i>Cisplatin plus Paclitaxel</i>	
Cisplatin	2.271,74 €
Paclitaxel	20.749,85 €
Gesamt	23.021,59 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	559,12 € - 652,16 €
<i>Cisplatin plus Pemetrexed</i>	
Cisplatin	2.007,44 €
Pemetrexed	68.656,57 €
Gesamt	70.664,01 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	454,67 € - 594,50 €
<i>Cisplatin plus Vinorelbin</i>	
Cisplatin	2.007,44 € - 2.486,11 €
Vinorelbin	4.716,97 € - 5.686,32 €
Gesamt	6.724,41 € - 8.172,43 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	328,58 € - 421,62 €
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)</i>	
<i>Carboplatin plus Docetaxel</i>	
Carboplatin	8.716,88 €
Docetaxel	21.230,61 €
Gesamt	29.947,49 €
<i>Carboplatin plus Gemcitabin</i>	
Carboplatin	8.716,88 €
Gemcitabin	8.193,66 €
Gesamt	16.910,54 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<i>Carboplatin plus Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8.716,88 €
Paclitaxel	20.749,85 €
Gesamt	29.466,73 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	230,54 €
<i>Carboplatin plus Pemetrexed</i>	
Carboplatin	8.716,88 €
Pemetrexed	68.656,57€
Gesamt	77.373,45 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	126,09 € - 172,88 €
<i>Carboplatin plus Vinorelbin</i>	
Carboplatin	8.716,88 €
Vinorelbin	4.716,97 € - 5.686,32 €
Gesamt	13.433,85 € - 14.403,20 €
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8.716,88 €
nab-Paclitaxel	39.088,40 €
Gesamt	47.805,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	4 - 6	324 € - 486 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	81 €	1	4 - 6	324 € - 486 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
	parenteralen Zubereitung				
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2.818,80 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2.818,80 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	52,2	4.228,20 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. April 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Atezolizumab
(neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie,
Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin)

Vom 2. April 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren 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 20. Februar 2020 (BAnz AT 16.04.2020 B1), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Atezolizumab gemäß dem Beschluss vom 20. Juni 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Atezolizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 5. März 2019):

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von ≥ 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Pembrolizumab als Monotherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

oder

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

oder

– Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

oder

– Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen)



Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atezolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score (TPS) von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es wurden keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Es wurden keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es wurden keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Es wurden keine Daten vorgelegt.

Erläuterungen:

- † †: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- †: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ±: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ‡ ‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar [mit Begründung]

- b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score (TPS) von $< 50\%$ (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score (TPS) nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die vorgelegten Daten wurden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.
Morbidität	n. b.	Die vorgelegten Daten wurden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die vorgelegten Daten wurden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.
Nebenwirkungen	n. b.	Die vorgelegten Daten wurden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Erläuterungen:

- † †: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- †: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ±: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ‡ ‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar [mit Begründung]

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

- a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score (TPS) von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie

ca. 2 320 bis 2 640 Patienten

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-83), sofern nicht anders Indiziert.



- b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie

ca. 6670 bis 6950 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 Tecentriq® (Wirkstoff: Atezolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Februar 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf

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

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

- Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Patientenpass

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Atezolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einem Tumor Proportion Score [TPS] von ≥ 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Induktionstherapie</i>	
Atezolizumab	17 702,36 € – 26 553,54 €
Carboplatin	2 003,88 € – 3 005,82 €
Paclitaxel	4 770,08 € – 7 155,12 €
Bevacizumab	9 953,52 € – 14 930,28 € oder 19 138,32 € – 28 707,48 €
<i>Erhaltungstherapie</i>	
Atezolizumab	50 451,73 € – 59 302,91 €
Bevacizumab	28 367,53 € – 33 344,29 € oder 54 544,21 € – 64 113,37 €
Gesamt:	127 077,04 € – 170 417,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab	101 243,99 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	4 – 6	324 € – 486 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	4 – 6	324 € – 486 €
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €

- b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALK-positiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Induktionstherapie</i>	
Atezolizumab	17 702,36 € – 26 553,54 €
Carboplatin	2 003,88 € – 3 005,82 €
Paclitaxel	4 770,08 € – 7 155,12 €
Bevacizumab	9 953,52 € – 14 930,28 € oder 19 138,32 € – 28 707,48 €
<i>Erhaltungstherapie</i>	
Atezolizumab	50 451,73 € – 59 302,91 €
Bevacizumab	28 367,53 € – 33 344,29 € oder 54 544,21 € – 64 113,37 €
Gesamt	127 077,04 € – 170 417,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)</i>	
<i>Cisplatin plus Docetaxel</i>	
Cisplatin	2 007,44 €
Docetaxel	21 230,61 €
Gesamt	23 238,05 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	328,58 € – 421,62 €
<i>Cisplatin plus Gemcitabin</i>	
Cisplatin	2 007,44 € – 2 486,11 €
Gemcitabin	8 193,66 €
Gesamt	10 201,10 € – 10 679,77 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	328,58 € – 421,62 €
<i>Cisplatin plus Paclitaxel</i>	
Cisplatin	2 271,74 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Paclitaxel	20 749,85 €
Gesamt	23 021,59 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	559,12 € – 652,16 €
<i>Cisplatin plus Pemetrexed</i>	
Cisplatin	2 007,44 €
Pemetrexed	68 656,57 €
Gesamt	70 664,01 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	454,67 € – 594,50 €
<i>Cisplatin plus Vinorelbin</i>	
Cisplatin	2 007,44 € – 2 486,11 €
Vinorelbin	4 716,97 € – 5 686,32 €
Gesamt	6 724,41 € – 8 172,43 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	328,58 € – 421,62 €
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)</i>	
<i>Carboplatin plus Docetaxel</i>	
Carboplatin	8 716,88 €
Docetaxel	21 230,61 €
Gesamt	29 947,49 €
<i>Carboplatin plus Gemcitabin</i>	
Carboplatin	8 716,88 €
Gemcitabin	8 193,66 €
Gesamt	16 910,54 €
<i>Carboplatin plus Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8 716,88 €
Paclitaxel	20 749,85 €
Gesamt	29 466,73 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	230,54 €
<i>Carboplatin plus Pemetrexed</i>	
Carboplatin	8 716,88 €
Pemetrexed	68 656,57 €
Gesamt	77 373,45 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	126,09 € – 172,88 €
<i>Carboplatin plus Vinorelbin</i>	
Carboplatin	8 716,88 €
Vinorelbin	4 716,97 € – 5 686,32 €
Gesamt	13 433,85 € – 14 403,20 €
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8 716,88 €
nab-Paclitaxel	39 088,40 €
Gesamt	47 805,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. März 2020)



Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
--------------------------	------------------	-----------------	----------------	----------------------	----------------------

Zu bewertendes Arzneimittel:

Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	4 – 6	324 € – 486 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	4 – 6	324 € – 486 €
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2 818,80 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2 818,80 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	52,2	4 228,20 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. April 2020 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. September 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Atezolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 20. Dezember 2019 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin; Erhaltungstherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Atezolizumab
- **Handelsname:** Tecentriq®
- **Therapeutisches Gebiet:** nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-473)

Modul 1

(PDF 863.75 kB)

Modul 2

(PDF 963.71 kB)

Modul 3

(PDF 2.03 MB)

Modul 4

(PDF 15.09 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 6.59 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Atezolizumab (Tecentriq®)

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALKpositivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit nicht-plattenepithelialer Histologie lautet:

a) Für Patienten mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen:

- Pembrolizumab als Monotherapie

b) Für Patienten mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von $< 50\%$ (PD-L1-Expression) sowie für Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen nach Vorbehandlung mit einer auf diese Mutationen zielgerichteten Therapie:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus
oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
oder
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Stand der Information: Juni 2018

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 721.73 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2020
 - Mündliche Anhörung: 10.02.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Atezolizumab - 2019-10-01-D-473*). 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 10.02.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang April 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.10.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/494/>

02.01.2020 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1.

Verfahren vom 01.10.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.01.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.10.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.10.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 15.10.2019 (Verfahren nach § 35a SGB V begonnen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10.02.2020 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	23.01.2020
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	16.01.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2020
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	23.01.2020
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP - Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, AIO - Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft	23.01.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Bleibler, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Buhck, Hr. Dr.	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Knoerzer, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Wagle, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO, DGP, AIO						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	23. Januar 2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab/Tecentriq® Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten in der Kombination von Atezolizumab (Tecentriq®) mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im folgenden „Roche“)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lungenkarzinome gehören weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen (1). Mehr als 50 % der Patienten mit NSCLC befinden sich bei Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. Parallel dazu sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit mit fortschreitendem Krankheitsstadium deutlich (2, 3). Dies führt trotz moderner Therapien zu hohen Sterblichkeitsraten mit vergleichsweise kurzen medianen Überlebenszeiten (4). Entsprechend hoch ist der therapeutische Bedarf an wirksamen Therapiealternativen. Insbesondere Patienten mit hoher Tumorlast sowie Patienten mit Tumor- oder Metastasen-Lokalisationen, bei denen schwere Komplikationen drohen, bedürfen einer Therapie mit hoher Ansprechrate und raschem Einsetzen des Therapieerfolges.</p> <p>Die Kombination aus Atezolizumab + Carboplatin + Paclitaxel (CP) sowie Bevacizumab (Bev) stellt eine neuartige Therapiealternative für Patienten mit metastasiertem nicht-plattenepithelialen NSCLC dar.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit CP + Bev erfolgt auf der Grundlage der randomisierten Phase III-Studie IMpower150 durch einen direkten Vergleich mit der platinhaltigen Kombinations-Chemotherapie CP + Bev. In seiner Bewertung berücksichtigt das IQWiG die direkt vergleichende Evidenz der Studie IMpower150 nicht und begründet dies damit, dass Bev nicht Teil der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sei. Des Weiteren zieht das IQWiG den von Roche vorgelegten indirekten Vergleich gegen die zVT CP + Bev aus methodischen Gründen nicht heran.</p> <p>Im deutschen Versorgungsalltag gibt es ein spezifisches Patientenkollektiv mit metastasiertem nicht-plattenepithelialen NSCLC</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im folgenden „Roche“)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in der Erstlinienbehandlung, für die ein Bev-haltiges Kombinationsregime eine optimierte Therapieoption darstellt. Dies wird durch Daten aus Registern gestützt, in welchen Bev im Jahr 2018 (2019) einen Versorgungsanteil von etwa 14 % (12 %) in der Erstlinientherapie der Patienten des nicht-plattenepithelialen NSCLC mit einem Tumor Proportion Score (TPS) < 50 % hatte. Zahlreiche Studienergebnisse belegen die Wirksamkeit von Bev bei Patienten in der Erstlinientherapie des nicht-plattenepithelialen NSCLC. Darüber hinaus wird die Gabe von Bev zu einer platinbasierten Chemotherapie-Kombination von den aktuellen deutschen und internationalen Leitlinien als wirksame Therapieoption für die Erstlinientherapie – einschließlich der Erhaltungstherapie – von NSCLC-Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie in der metastasierten Situation beschrieben und empfohlen. Diese Leitlinienempfehlungen galten sowohl vor als auch nach der Zulassung der krebsimmuntherapeutischen Behandlungsoptionen für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC. Ein Ausschluss von Bev von der zVT durch den G-BA ist damit aus Sicht von Roche weder im Hinblick auf die tägliche Behandlungsroutine in Deutschland, oder den Ergebnissen zahlreicher Studien, noch entsprechend nationaler oder internationaler Leitlinienempfehlungen zu rechtfertigen.</p> <p>In der Studie IMpower150 wird gezeigt, dass die zusätzliche Gabe von Atezolizumab zu CP + Bev zu klinisch bedeutsamen und patientenrelevanten Vorteilen führt.</p> <p>Dies sind insbesondere:</p> <ul style="list-style-type: none">• Eine klinisch relevante und signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens. Im direkten Vergleich ergibt sich ein um	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG (im folgenden „Roche“)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>24 % verringertes Sterberisiko durch die Atezolizumab Kombinationstherapie für die Gesamtpopulation der Studie IMpower150 (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,63; 0,93])</p> <ul style="list-style-type: none">• Ein klinisch relevantes und signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,56; 0,79]), sowie ein signifikant verbessertes Tumoransprechen (Reversiertes relatives Risiko [rRR] [95 %-KI]: 0,80 [0,71; 0,91] für die Gesamtpopulation der Studie IMpower150• bei einem bekannten und gut dokumentierten Verträglichkeitsprofil ohne statistisch signifikante Nachteile <p>und</p> <ul style="list-style-type: none">• einem ausgeglichenen Profil bei Symptomatik und Lebensqualität der Patienten trotz der additiven Gabe von Atezolizumab zur Standardtherapie CP + Bev <p>Insofern liefert der im eingereichten Nutzendossier dargestellte direkte Vergleich von Atezolizumab + CP + Bev vs. CP + Bev für Patienten, für die ein Bev-haltiges Regime die optimierte Therapieoption darstellt, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>12, 32 – 37</p> <p>13, 13 – 15</p> <p>12, 35- 37</p>	<p>Erweiterung der zVT um Bev für eine relevante Patientenpopulation und Neubewertung der Studie IMpower150</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In seiner Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + CP + Bev bei Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % bzw. mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen nach zielgerichteter Vorbehandlung lehnt das IQWiG die von Roche begründete Erweiterung der zVT um Bev grundsätzlich ab. Deshalb werden die von Roche vorgelegten Studienergebnisse des direkten Vergleichs der Studie IMpower150 für die Bewertung des Zusatznutzens vom IQWiG nicht berücksichtigt.</p> <p>Gleichwohl gibt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung an, „dass die Leitlinien Bevacizumab (zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie) lediglich als eine mögliche Therapieoption für ausgesuchte Patientinnen und Patienten beschreiben.“</p> <p>Der generelle Ausschluss von Bev von der zVT für Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % bzw. mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen nach zielgerichteter Vorbehandlung ist nach Ansicht von Roche nicht nachvollziehbar.</p>	

Stellungnehmer: 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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Roche gibt es in Deutschland eine relevante Patientenpopulation für die ein Bev-haltiges Therapieregime eine optimierte Therapieoption darstellt. Für dieses Patientenkollektiv fordert Roche eine Ergänzung der zVT-Vorgabe um ein Bev-haltiges Therapieregime.</p> <p>In der Zulassungsstudie IMpower150 erhalten alle Patienten im Interventions- und im Kontrollarm Bev. Aus diesem Grund eignet sich diese Studie, um einen Zusatznutzen für Patienten (für die Bev eine optimierte Therapieoption darstellt) abzuleiten.</p> <p>Insofern zeigt der im eingereichten Nutzendossier dargestellte direkte Vergleich von Atezolizumab + CP + Bev vs. CP + Bev für Patienten, für die ein Bev-haltiges Regime eine optimierte Therapieoption darstellt, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p><i>Roche begründet dies wie folgt:</i></p> <p>Im deutschen Versorgungsalltag gibt es unter Patienten mit metastasiertem NSCLC und einer PD-L1-Expression < 50 % bzw. mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen nach zielgerichteter Vorbehandlung eine bestimmte Population, für welche die Kombination mit Bev eine optimierte Therapieform</p>	<p>Bevacizumab ist nicht von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie um-fasst. Leitlinien beschreiben Bevacizumab (zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemo-therapie) lediglich als eine mögliche Therapieoption für ausgesuchte Patienten. Dem höheren Nebenwirkungsrisiko steht eine unklare Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber. Auf Basis der vorliegenden Evidenz stellt Bevacizumab keine Standardtherapie im geplanten Anwendungsgebiet dar.</p>

Stellungnehmer: 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>darstellt. Dieses Patientenkollektiv wird durch die Studie IMpower150 sehr gut erfasst, da die Grundvoraussetzung für den Einschluss der Patienten in den Interventions- sowie den Kontrollarm die ärztliche Einschätzung war, dass die Patienten potentiell von einem Bev-haltigen Regime profitieren können. Für diese Population steht der Ausschluss von Bev aus der zVT-Einordnung im Widerspruch zu den Inhalten der zugrundeliegenden Beratungsniederschrift des G-BA (Therapieoption für ausgesuchte Patienten) (5). Darüber hinaus unterstützen die nachfolgenden Aspekte eine Ergänzung der zVT-Vorgabe um ein Bev-haltiges Therapieregime:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Planungszeitpunkt der Studie IMpower150 2. Nationale und internationale Leitlinienempfehlungen 3. Ergebnisse aus randomisiert kontrollierten Studien zur Therapie mit Bev beim fortgeschrittenen NSCLC 4. Deutscher Versorgungskontext <p>Zu 1: Planungszeitpunkt der Studie IMpower150</p> <p>Die Europäische Zulassungsbehörde hat am 5. März 2019 die Kombination von Atezolizumab + CP + Bev auf Basis der Studie IMpower150 in Europa zugelassen. Der Planungszeitraum der Studie lag in den Jahren 2013-2014 (erste Protokollversion November 2014). In diesem Zeitraum waren krebsimmuntherapeutische Behandlungsoptionen weder</p>	

Stellungnehmer: 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>zugelassen noch im Therapiealltag etabliert. Ein Vergleich der Vierfachkombination mit Bev in der Studie IMpower150 gegen ausschließlich CP (entsprechend der zVT-Vorgabe des G-BA) wäre wegen der zu geringen Wirksamkeit der Kontrollarm-Therapie nicht adäquat und auch bei ethischer Bewertung des Studiendesigns nicht angemessen gewesen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC und Adenokarzinom-Histologie (ca. 90 % der Studienpopulation) sowie für Patienten mit Lebermetastasen (ca. 14 % der Studienpopulation), die durch die Zugabe von Bev zur platinbasierten Chemotherapie in besonderem Ausmaß profitieren können.</p> <p>Zu 2a) Leitlinienvorgaben (national)</p> <p>Die DGHO-Leitlinie (6) empfiehlt im Kontext der Erstlinientherapie die Kombination aus CP + Bev als Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenem nicht-plattenepithelialen NSCLC, die für Krebsimmuntherapien nicht geeignet sind.</p> <p>Die gültige deutsche S3-Leitlinie (7) empfiehlt als Alternative zu einer Cisplatin-haltigen Zweier-Kombination eine additive Gabe von Bev zu CP mit anschließender Erhaltungstherapie mit Bev bei geeigneten Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC unter Ausschluss von relevanten Komorbiditäten, die mit einer erhöhten Toxizität von Bev assoziiert sind (Empfehlungsgrad 0). Nach Diskussion der Studienevidenz, einschließlich der Ergebnisse zweier Meta-Analysen (8, 9), kommt die S3-Leitlinie zur</p>	

Stellungnehmer: 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>Schlussfolgerung, dass eine Therapie mit Bev und anschließender Erhaltungstherapie mit Bev empfohlen werden kann.</p> <p>Die hohe Bedeutung der Leitlinienempfehlungen für die Therapieentscheidung der Ärzte in der Erstlinienbehandlung wird auch durch die Auswertungen des Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients (CRISP)-Registers belegt. Demnach werden etwa 90 % der Therapieentscheidungen in der Erstlinienbehandlung auf Basis der aktuellen Leitlinienvorgaben getroffen (10).</p> <p>Zu 2b) Leitlinienvorgaben (international)</p> <p>Die aktuelle ESMO-Leitlinie (11) beschreibt Bev im Kontext der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC als Therapieoption zusammen mit verschiedenen Platinbasierten Chemotherapie-Kombinationen [Empfehlungsgrad I A für die Kombination mit CP] – einschließlich der fortgesetzten Anwendung des Antikörpers in der Erhaltungstherapie. Für diese Empfehlungen wurden ebenfalls die Ergebnisse der Meta-Analysen (8, 9) zur Bev-Anwendung herangezogen.</p> <p>Die aktuell erschienene Version 02.2020 der NCCN-Leitlinie (12) empfiehlt für NSCLC-Patienten mit Adenokarzinom bei Kontraindikationen gegen Krebsimmuntherapien die Kombination aus Bev + CP als Kategorie-1-Empfehlung. Die Bev-Therapie soll bis zum Progress fortgesetzt werden. Kriterien für den Einsatz von</p>	

Stellungnehmer: 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>Bev sind Adenokarzinome sowie keine aktuelle oder kürzliche Hämoptysen-Symptomatik.</p> <p>Weitere Leitlinien, die den Einsatz von Bev + CP empfehlen, sind AmChest (13), Cancer Care Ontario (14) und SEOM (15).</p> <p>Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die hier zitierten nationalen und internationalen Leitlinien für ein spezifisches Patientenkollektiv mit metastasiertem NSCLC in der Erstlinienbehandlung den Einsatz eines Bev-haltigen Kombinationsregimes empfehlen.</p> <p>Zu 3) Randomisierte kontrollierte Studien</p> <p>Randomisierte kontrollierte Studien zur Anwendung von Bev in der Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC haben im Hinblick auf das Gesamtüberleben einen konsistenten und vergleichbaren Überlebensvorteil gezeigt. Die zulassungsrelevante Studie E4599 (16) verbesserte das mediane Gesamtüberleben von NSCLC-Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie von 10,3 Monaten für CP auf 12,3 Monate für Bev + CP (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,67; 0,92]; p = 0,003). Die präspezifizierte Subgruppe der NSCLC-Patienten mit Adenokarzinom profitierte in noch stärkerem Ausmaß von der Dreifach-Kombination. Während die Patienten des Vergleichsarmes ein medianes Gesamtüberleben von 10,3 Monaten erreichten, wurde für die Kombination von Bev + CP ein medianes Gesamtüberleben von 14,1 Monaten dokumentiert</p>	

Stellungnehmer: 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>(HR [95 %-KI]: 0,69 [0,59; 0,83]) (17).</p> <p>In BEYOND (18) wurden 15 mg/kg Bev + CP gegen CP in einem chinesischen Patientenkollektiv (n=276) verglichen. Das Gesamtüberleben war signifikant überlegen (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,50; 0,93]; p = 0,0154). Unter Ausschluss der EGFR-mutierten Patienten überlebten Wildtyp-Patienten im Vergleichsarm im Median 13,8 Monate, während das mediane Gesamtüberleben im Bev + CP-Arm bei 20,3 Monaten lag (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,36; 0,89]).</p> <p>Somit ergeben sich für das Gesamtüberleben in diesen Studien mit unterschiedlichen Patientenkollektiven und Erfassungszeiträumen sehr vergleichbare und konsistente Ergebnisse. Dies stimmt auch mit den Ergebnissen zweier Meta-Analysen überein. Beide konnten eine statistisch signifikante Überlegenheit von Bev im Vergleich zur Standardchemotherapie im Hinblick auf die Ansprechrate, das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben zeigen (8), mit besonders deutlichem Effekt bei Patienten mit Adenokarzinomen (9).</p> <p>Zu 4): Deutscher Versorgungskontext</p> <p>Um die Bedeutung von Bevacizumab im deutschen Versorgungsalltag zu beurteilen, ist es sinnvoll, die Versorgungsdaten ab dem Jahr 2018 heranzuziehen, da in diesem Jahr eine Aktualisierung der zVT für Patienten mit nicht-</p>	

Stellungnehmer: 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>platteneithelialelem NSCLC in der Erstlinienbehandlung durch den G-BA vorgenommen wurde.</p> <p>Diese Aktualisierung beruhte auf der Zulassung (2017) der Monotherapie von Pembrolizumab in der Erstlinienbehandlung von NSCLC Patienten mit einer PD-L1 Expression von TPS $\geq 50\%$. Diese Zulassung hatte eine Veränderung der Leitlinienempfehlungen und – nachfolgend - des deutschen Versorgungsalltags zur Folge. Der G-BA teilte dementsprechend die zVT-Vorgabe in zwei Teilpopulationen mit einem PD-L1 Expressionsstatus von TPS $< 50\%$ und $\geq 50\%$ auf. Im Interimsbericht vom Jahr 2018 des CRISP-Registers (Datenschnitt Juni 2018; eine Registerstudie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO) (19) lassen sich die Versorgungsanteile von Pembrolizumab näherungsweise der Patientenpopulation mit einem TPS $\geq 50\%$ zuordnen. Über die Korrektur der Patienten mit einem TPS $\geq 50\%$ ist es möglich, den Versorgungsanteil von Bev unter den Patienten mit einem TPS $< 50\%$ zu ermitteln.</p> <p>In diesem Interimsbericht 2018 erhielten etwa 12 % der erfassten 1.732 Erstlinienpatienten mit nicht-platteneithelialelem NSCLC Bev in einer Kombinationstherapie. 283 der 1.732 Erstlinienpatienten erhielten Pembrolizumab, was näherungsweise der Population der zVT-Vorgabe TPS $\geq 50\%$ entspricht. Für die Population der zVT-Vorgabe TPS $< 50\%$ ergibt sich somit ein Versorgungsanteil von</p>	

Stellungnehmer: 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>ca. 14 % (bezogen auf die 1.449 Patienten, die nicht mit Pembrolizumab behandelt wurden) für Bev, welcher die hohe Relevanz von Bev im deutschen Behandlungsalltag unterstreicht (19). Drittgenerationenzytostatika wie Vinorelbin oder Gemcitabin wurden in der Versorgung wesentlich seltener eingesetzt, im Unterschied zu Bev jedoch in der zVT-Vorgabe des G-BA berücksichtigt.</p> <p>Auch im CRISP Interimsbericht 2019 (Datenschnitt 30.06.2019) (10) ergibt sich ein ähnliches Bild. Insgesamt erhielten 10 % aller erfassten 2.921 Patienten mit nicht-platteneptiheliale NSCLC in der ersten Behandlungslinie Bev. Pembrolizumab erhielten 860 Patienten, davon 404 Patienten mit einer Expression von TPS \geq 50 %. Dementsprechend erhielten etwa 12 % der Population mit einem TPS $<$ 50 % Bev als Therapie in der Erstlinie.</p> <p>Diese Auswertungen zeigen, dass es in Deutschland einen relevanten Anteil an Patienten gibt, für die ein Bev-haltiges Regime die optimierte Therapieoption darstellt. In den beiden Interimsberichten des CRISP-Registers von 2018 und 2019 waren die Versorgungsanteile stabil.</p> <p>Basierend auf den vorher genannten Kriterien (1-4) lässt sich ableiten, dass Bev für bestimmte Patienten eine optimierte und wirksame Therapie darstellt. Die Wirksamkeit von Bev wurde im Rahmen mehrerer randomisierter Studien gezeigt. Des Weiteren wird Bev in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen. Der</p>	

Stellungnehmer: 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>zuvor abgeleitete relevante Versorgungsanteil von ca. 12 % (2019) bzw. 14 % (2018) der Patienten mit einem TPS < 50 % in Deutschland beruht somit auf der gut dokumentierten Wirksamkeit Bev-haltiger Regime sowie auf nationalen und internationalen Leitlinienempfehlungen.</p>	
41, 5-10	<p>Berücksichtigung von Pemetrexed in der Erhaltungstherapie</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In seiner Berechnung zu den Kosten der Therapie für die GKV weicht das IQWiG von den Angaben von Roche ab. Während Roche bei der Berechnung der Kosten für die zVT für Fragestellung 2 (im Dossier) separate Angaben für die Induktionstherapie mit einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie sowie für eine anschließende (Wechsel-) Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bzw. Best Supportive Care macht, berücksichtigt das IQWiG die Angaben der (Wechsel-) Erhaltungstherapie nicht. Dies wird damit begründet, dass diese nicht Bestandteil der Festlegung der zVT des G-BA ist. Dieses Vorgehen ist für Roche nicht nachvollziehbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Da Pemetrexed in der Erhaltungstherapie (gefolgt auf eine Induktionstherapie) als Therapieoption sowohl gemäß Leitlinien</p>	<p>Ihre Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: 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>empfohlen wird, wie auch durch den G-BA im Rahmen der Beratung bestätigt wurde, sollte dies auch in der Berechnung der Kosten der zVT für die Fragestellung 2 (im Dossier) berücksichtigt und eine entsprechende Unterteilung in Induktions- und Erhaltungstherapie vorgenommen werden. Als Referenz verweist Roche an dieser Stelle auf seine Berechnungen in Modul 3 des eingereichten Dossiers zur Nutzenbewertung (20).</p> <p><i>Roche begründet dies wie folgt:</i></p> <p>Die zVT-Vorgabe des G-BA sieht Pemetrexed als Drittgenerationszytostatikum in der Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin vor. Darüber hinaus wird in der S3-Leitlinie für Patienten mit nicht-plattenepithelialen Lungenkarzinom im Stadium IV in gutem Allgemeinzustand bei Ansprechen auf die Therapie und guter Verträglichkeit der Chemotherapie nach Abschluss von 4 Zyklen einer Erstlinientherapie eine (Wechsel)-Erhaltungstherapie mit Pemetrexed empfohlen (7). Dieses Vorgehen wurde vom G-BA in seiner finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch am 14.02.2019 (Beratungsanforderung 2018-B-260) (21) bestätigt:</p> <p><i>„Eine Mono-Erhaltungstherapie mit Pemetrexed kann laut vorliegender Evidenz nach 4 Zyklen der Platin-basierten Erstlinienchemotherapie für bestimmte Patienten in</i></p>	

Stellungnehmer: 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><i>Betracht kommen. Die Entscheidung für die Erhaltungstherapie mit Pemetrexed sollte unter Berücksichtigung des Ansprechens auf die Platin-basierte Erstlinienchemotherapie und dem Allgemeinzustand des Patienten erfolgen.“</i></p> <p>Eine Unterteilung des Therapiealgorithmus der zVT in eine Induktionstherapie gefolgt von einer Erhaltungstherapie entspricht somit den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien und wurde von Roche entsprechend der zVT-Vorgabe des G-BAs und entgegen den Ausführungen des IQWiG - bei der Berechnung der Kosten der zVT berücksichtigt.</p>	
15, 35-38	<p>Ergänzende Auswertung zu den unerwünschten Ereignissen der NEM-Subpopulation</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG schreibt in seiner Nutzenbewertung: <i>„Die NEM-Population stellt die bestmögliche Annäherung an die Population gemäß Fragestellung des G-BA dar. Für die Ergebnisse zu UEs legt der pU allerdings ausschließlich Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie IMpower150 vor.“</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung sind die Ergebnisse zur Verträglichkeit auf Basis der gesamten Safety-Population der Studie IMpower150</p>	Ihre Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: 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>heranzuziehen.</p> <p><i>Roche begründet dies wie folgt:</i></p> <p>Roche hat in seinem Dossier zu Atezolizumab + Bev + CP, wie in klinischen Studien üblich, eine Analyse auf Basis der gesamten Safety-Population vorgelegt. Für die Nicht PD-L1 hoch exprimierende und/oder EGFR-mutierte bzw. ALK-translozierte (NEM)-Subpopulation wurden im Dossier keine separaten Daten zur Verträglichkeit berichtet. Die NEM-Population entspricht näherungsweise der vom G-BA für die zVT festgelegten Teilpopulation mit einem PD-L1-Expressionsstatus von TPS < 50 %. Aus Sicht von Roche ist die Auswertung der gesamten Safety-Population aussagekräftiger als eine nach PD-L1-Expressionsstatus selektierte Population. Dies lässt sich damit begründen, dass derzeit keine medizinische Rationale bekannt ist, wonach das Sicherheitsprofil des Atezolizumab-Therapieregimes von der PD-L1-Expression des Tumors abhängen könnte. Des Weiteren umfasst die NEM-Population mehr als 80 % der gesamten Studienpopulation der IMpower150, was es aus methodischer Sicht rechtfertigt, die gesamte Safety-Population zur Bewertung des Zusatznutzen heranzuziehen. Dieses Vorgehen hat das IQWiG auch in der Bewertung der Studie IMpower130 akzeptiert (22).</p> <p>Aus Transparenzgründen hat Roche mit der vorliegenden</p>	

Stellungnehmer: 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>Stellungnahme die Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse für die NEM-Subpopulation ergänzend dargestellt. (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2 im Anhang). Die Verträglichkeitsergebnisse der NEM-Subpopulation unterscheiden sich nicht zur im Dossier dargestellten Safety-Population. Sowohl in der gesamten Safety-Population als auch in der NEM-Subpopulation sind keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse zwischen den Studienarmen zu beobachten. Die relativen Häufigkeiten sind nahezu identisch, auch die Effektschätzer sind alle gleich gelagert und unterscheiden sich nicht in ihrer Aussage.</p>	

Anhang

Tabelle 1: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studiendauer)

Studie – Cut-off		Atezolizumab + CP + Bev		CP + Bev		Behandlungseffekt HR [95 %-KI] ^a , p-Wert ^b
Population	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	
IMpower150 – 22. Januar 2018						
SAF-NEM	Patienten mit UE	323	318 (98,5)	329	326 (99,1)	0,99 [0,85; 1,15], 0,8745
	Patienten mit UE Grad 3 – 4	323	216 (66,9)	329	202 (61,4)	1,08 [0,89; 1,31], 0,4165
	Patienten mit UE Grad 3	323	208 (64,4)	329	183 (55,6)	1,15 [0,94; 1,40], 0,1673
	Patienten mit UE Grad 4	323	67 (20,7)	329	55 (16,7)	1,23 [0,86; 1,76], 0,2501
	Patienten mit UE Grad 5	323	20 (6,2)	329	18 (5,5)	0,92 [0,48; 1,75], 0,7954
	Patienten mit SUE	323	143 (44,3)	329	119 (36,2)	1,17 [0,91; 1,49], 0,2107
	Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE	323	107 (33,1)	329	79 (24,0)	1,29 [0,96; 1,73], 0,0848
^a Unstratifizierte Analyse ^b Log-Rank-Test ALK: Anaplastische Lymphomkinase; Bev: Bevacizumab; CP: Carboplatin + Paclitaxel; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF-NEM: Safety Analysis Set-[Nicht PD-L1 hoch <u>e</u> xprimierend] und/oder [EGFR- <u>m</u> utiert bzw. ALK-transloziert]; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 2: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Induktionsphase)

Studie – Cut-off		Atezolizumab + CP + Bev		CP + Bev		Behandlungseffekt
Population	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	HR [95 %-KI] ^a p-Wert ^b
IMpower150 – 22. Januar 2018						
SAF-NEM	Patienten mit UE	323	312 (96,6)	329	325 (98,8)	0,99 [0,85; 1,16], 0,9174
	Patienten mit UE Grad 3 – 4	323	178 (55,1)	329	174 (52,9)	1,05 [0,85; 1,30], 0,6239
	Patienten mit UE Grad 3	323	164 (50,8)	329	155 (47,1)	1,09 [0,88; 1,36], 0,4186
	Patienten mit UE Grad 4	323	60 (18,6)	329	47 (14,3)	1,31 [0,89; 1,92], 0,1656
	Patienten mit UE Grad 5	323	14 (4,3)	329	8 (2,4)	1,79 [0,75; 4,26], 0,1846
	Patienten mit SUE	323	94 (29,1)	329	90 (27,4)	1,04 [0,78; 1,38], 0,8040
	Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE	323	72 (22,3)	329	56 (17,0)	1,32 [0,93; 1,87], 0,1178
^a Unstratifizierte Analyse ^b Log-Rank-Test ALK: Anaplastische Lymphomkinase; Bev: Bevacizumab; CP: Carboplatin + Paclitaxel; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF-NEM: Safety Analysis Set- N icht PD-L1 hoch e xprimierend] und/oder [EGFR- m utiert bzw. ALK-transloziert]; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Literaturverzeichnis

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(1):7–30.
2. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V - Torsten Blum. Fortbildung Lungenkrebs - 22. Informationstagung Tumordokumentation Potsdam, 21.06.2017.
3. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC, Survival; 22.08.2018; URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
4. Robert Koch-Institut (RKI) - Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs in Deutschland für 2015/2016: 12. Ausgabe; 2019; URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-110: Datum des Gespräches: 29. Juni 2018; 2018.
6. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Oktober 2019; URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@_@guideline/html/index.html.
7. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0: Februar 2018 AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2018.
8. Cui J, Cai X, Zhu M, Liu T, Zhao N. The efficacy of bevacizumab compared with other targeted drugs for patients with advanced NSCLC: A meta-analysis from 30 randomized controlled clinical trials. *PLoS ONE* 2013; 8(4):e62038.
9. Soria J-C, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(1):20–30.
10. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO) -Studien-gGmbH. CRISP Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients. AIO-TRK-0315: Interim analysis 2019. Database cut 30.06.2019; 2019.
11. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Supplement_4):iv192-iv237.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2020 - December 23, 2019; 2019.
13. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, VanDam Sequist L, Ireland B et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5 Suppl):e341S-e368S.
14. Ellis PM, Vella ET, Ung YC, and the Lung Cancer Disease Site Group. Cancer Care Ontario: Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer - Full Report: Report Date: November 14, 2016; 2016; URL: <https://www.cancercareontario.ca/en/file/44726/download?token=K4iVyuE7>.

15. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019; 21(1):3–17.
16. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(24):2542–50.
17. Sandler A, Yi J, Dahlberg S, Kolb MM, Wang L, Hambleton J et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5(9):1416–23.
18. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Liu X, Zhu Y, Lu S et al. BEYOND: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of First-Line Carboplatin/Paclitaxel Plus Bevacizumab or Placebo in Chinese Patients With Advanced or Recurrent Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(19):2197–204.
19. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO) -Studien-gmbH, iOMEDICO AG. CRISP - Interimwertung 2018.
20. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, Modul 3A: Atezolizumab (Tecentriq®) in Kombination mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie: Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Stand: 24.09.2019; 2019.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-260: Datum des Gesprächs 14.02.2019; 2019.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Atezolizumab (NSCLC, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A19-84. Dossierbewertung.: IQWiG-Berichte - Nr. 859. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-84_Atezolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf. [aufgerufen 20.01.2020].

5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	16.01.2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab – Tecentriq® (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin; Erhaltungstherapie)
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 02.01.2020 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 Atezolizumab (Tecentriq®).</p> <p>Atezolizumab ist im neuen Anwendungsgebiet angezeigt in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nichtplatteneithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden (Europäische Kommission, 2019a).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zum Ergebnis: „Zusatznutzen nicht belegt“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2020).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none">• EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen;• lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet <p>(Europäische Kommission, 2019b) sowie für den Wirkstoff Nintedanib die Marktzulassung</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie <p>(Europäische Kommission, 2019c) erhalten.</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Atezolizumab.</p>	
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Atezolizumab einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen (Europäische Kommission, 2019a).</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	Ihre Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der</p>	Ihre Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.	
3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.	Ihre Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen. Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern. Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	Ihre Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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

Literaturverzeichnis

- [1] Europäeische Kommission. 2019a. Atezolizumab - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1220.htm> [Aufgerufen am 16.01.2020].
- [2] Europäeische Kommission. 2019b. Giotrif - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h879.htm> [Aufgerufen am 16.01.2020].
- [3] Europäeische Kommission. 2019c. Vargatef - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h954.htm> [Aufgerufen am 16.01.2020].
- [4] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2020. IQWiG-Berichte – Nr. 858 Atezolizumab (NSCLC; Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/494/> [Aufgerufen am 16.01.2020].

5.3 Stellungnahme des vfa

Datum	23.01.2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentiq®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender 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>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Atezolizumab (Tecentriq®) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Atezolizumab in einem neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für (A) Patienten mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von ≥ 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen Pembrolizumab als Monotherapie fest.</p> <p>Für (B) Patienten mit einem TPS von < 50 % sowie für Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen nach Vorbehandlung mit einer auf diese Mutationen zielgerichteten Therapie legt der G-BA Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für beide o. g. Fragestellungen den Zusatznutzen als nicht belegt an. Für (A) seien keine Daten vorgelegt worden. Der Hersteller hat für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen beansprucht. Die für (B) vorgelegte direkt vergleichende Studie gegenüber Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin wurde vom IQWiG aufgrund einer Abweichung zu den</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Optionen der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht verwertbar eingestuft. Auch einen vorgelegten indirekten Vergleich stufte das Institut als ungeeignet ein. Dies wurde mit der nicht ausreichenden Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien begründet. Der Hersteller beansprucht für diese Patientengruppe hingegen aufgrund der konsistenten Vorteile bei der Mortalität und Morbidität beim direkten (gegenüber Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin) sowie indirekten Vergleich (gegenüber Carboplatin + Paclitaxel) einen Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie intransparent</p> <p>Nach Auffassung des Herstellers sollte die Option einer additiven Gabe von Bevacizumab zu einer platinbasierten Kombinationschemotherapie von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sein. Dies ist in der aktuellen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erfüllt. Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Bevacizumab ist nicht von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Leitlinien beschreiben Bevacizumab (zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie) lediglich als eine mögliche Therapieoption für ausgesuchte Patienten. Dem höheren Nebenwirkungsrisiko steht eine unklare Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber. Auf Basis der vorliegenden Evidenz stellt Bevacizumab keine Standardtherapie im geplanten Anwendungsgebiet dar.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

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

Datum	23.01.2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentriq®) im NSCLC – Nutzenbewertung A19-83 gemäß § 35a SGB V; Verfahren 2019-10-01-D-473
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>Einleitung</p> <p>Seit dem 05.05.2019 ist Atezolizumab (Tecentriq®) in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nichtplatteneithelialer Histologie zugelassen. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq® in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden [1].</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 02.01.2020 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [2].</p> <p>Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Atezolizumab Stellung zu nehmen. Das Produkt Nivolumab (Opdivo®) ist zur Behandlung des NSCLC zugelassen [3], daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Atezolizumab auch BMS.</p>	
<p>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten</p> <p>Stellenwert von Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum als Teil der zVT</p> <p>Der G-BA hat den Off-Label-Use von Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum beim fortgeschrittenem NSCLC am 18.10.2018 aktualisiert [4]. Dabei wurde die bis dahin bestehende Einschränkung für den Einsatz von Carboplatin, nämlich nur für „Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen“, gestrichen [4,5]. Gemäß dem aktuellen</p>	<p>Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch für Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie), wobei sich die Auswahl der</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Off-Label-Use-Beschluss hat der Arzt die Auswahl bei der Platin-Komponente (Carbo- oder Cisplatin), was die Gleichwertigkeit von Carbo- und Cisplatin reflektiert [4].</p> <p>Folglich hat der G-BA diesen Zusatz auch bei der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet entfernt [6,7,8] und den aktuellen Off-Label-Use Beschluss zu Carboplatin bei der Bestimmung der zVT zugrunde gelegt: Carboplatin ist gemäß dem Off-Label-Use-Beschluss „verordnungsfähig, wobei sich die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren sollte“ [6,7,8].</p> <p>Carboplatin nimmt nicht nur im fortgeschrittenen NSCLC einen relevanten Stellenwert im Rahmen der Kombinationschemotherapie ein, sondern auch in anderen Therapielinien des NSCLC. Insbesondere in der neoadjuvanten (präoperativen) Therapie des NSCLC wird Carboplatin auch Off-Label eingesetzt, was durch verschiedene Leitlinienempfehlungen untermauert wird: Insbesondere die Leitlinien von DGHO und NCCN empfehlen den patientenindividuellen Einsatz von Cis- oder Carboplatin-haltigen Kombinationschemotherapien [9,10].</p> <p>BMS vertritt daher die Auffassung, dass kontinuierlich eine Überprüfung des Geltungsbereichs des Off-Label-Use von Carboplatin im NSCLC stattfinden sollte: Eine Erweiterung des Geltungsbereiches jenseits des fortgeschrittenen NSCLC auf weitere Therapielinien (insb. die neoadjuvante Behandlung des NSCLC) sollte geprüft werden, um die Auswahl der im jeweiligen Fall geeigneten Platin-Komponente (Cis- oder Carboplatin) durch den Arzt in der Versorgungsrealität adäquat abbilden zu können.</p>	<p>Platinkomponente am unterschiedlichen Toxizitätsprofil und an bestehenden Komorbiditäten der Patienten orientieren sollte.</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)

Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG. Fachinformation Tecentriq® 1.200mg [online]. 09.2019. [Aufgerufen am 10.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021700>.
2. IQWiG. Atezolizumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Aufgerufen am 10.01.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3325/2019-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-473.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb (BMS). Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2019. [Aufgerufen am 10.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022541>.
4. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer III: Carboplatin bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie, Aktualisierung; Beschluss vom 18. Oktober 2018. [online]. 10.2018. [Aufgerufen am 21.01.2020] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3533/2018-10-18_AM-RL-VI_Carboplatin-NSCLC-Aktualisierung_BAnz.pdf.
5. G-BA. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am 17.10.2019. [online] 10.2019. [Aufgerufen am 21.01.2020] URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-521/AM-RL-VI-Off-label-2018-10-03.pdf>.
6. G-BA. Tragende Gründen 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 - Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). [online] 01.2019. [Aufgerufen am 21.01.2020] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf
7. G-BA. Tragende Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nichtplattene epithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie). [online] 09.2019. [Aufgerufen am 21.01.2020] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6021/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-447_TrG.pdf
8. G-BA. Tragende Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattene epithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel). [online] 09.2019. [Aufgerufen am 21.01.2020] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6011/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-448_nAWG_TrG.pdf
9. Griesinger F, et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Stand Oktober 2019. [online] 10.2019. [Aufgerufen am 21.01.2020] URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2019. [online] 07.2019. [Aufgerufen am 21.01.2020] URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl_blocks.pdf

5.5 Stellungnahme der DGHO, DGP und AIO

Datum	23. Januar 2020
Stellungnahme zu	Atezolizumab (Tecentiq®)
Stellungnahme von	<i>DGHO, DGP, AIO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Atezolizumab ist ein weiteres Verfahren zur initialen Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und nicht-plattenepithelialer Histologie. Atezolizumab ist zugelassen zur Erstlinientherapie in Kombination mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab. Ausnahme sind Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC, bei denen Atezolizumab erst nach Versagen zielgerichteter Therapien zugelassen ist. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="147 978 1267 1394"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis - Sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis - Sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PD-L1 TPS \geq50% und ohne EGFR-/ALK-Mutationen/Translokationen</td> <td>Pembrolizumab Monotherapie</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PD-L1 TPS <50%</td> <td>Cisplatin + Drittgenerationszytostatikum <u>oder</u></td> <td>beträchtlich</td> <td>Beleg</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis - Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis - Sicherheit	PD-L1 TPS \geq 50% und ohne EGFR-/ALK-Mutationen/Translokationen	Pembrolizumab Monotherapie	nicht belegt	-	nicht belegt	-	PD-L1 TPS <50%	Cisplatin + Drittgenerationszytostatikum <u>oder</u>	beträchtlich	Beleg	nicht belegt	-	<p>Siehe Anmerkungen bei spezifischen Aspekten.</p>					
Subgruppen		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																								
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis - Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis - Sicherheit																								
PD-L1 TPS \geq 50% und ohne EGFR-/ALK-Mutationen/Translokationen	Pembrolizumab Monotherapie	nicht belegt	-	nicht belegt	-																								
PD-L1 TPS <50%	Cisplatin + Drittgenerationszytostatikum <u>oder</u>	beträchtlich	Beleg	nicht belegt	-																								

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

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum <u>oder</u> Carboplatin + nabPaclitaxel					
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Subgruppenbildung und die Festlegung der ZVT entsprechen nicht mehr dem aktuellen Stand des Wissens. Unabhängig vom Stand der PD-L1-Expression bildet die Kombination von Pembrolizumab/platinhaltige Chemotherapie/Pemetrexed den Therapiestandard in der Erstlinientherapie von Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC. Bei einigen Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ kann auf die Chemoimmuntherapie zugunsten einer Pembrolizumab-Monotherapie verzichtet werden. • Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Atezolizumab ist die dreiarmlige, internationale, multizentrische, offene Phase-III-Studie IMpower 150. In Zulassung und Dossier werden die beiden Arme Atezolizumab/Bevacizumab/Carboplatin/Paclitaxel (Atezolizumab/BCP) und Bevacizumab/Carboplatin/Paclitaxel (BCP) miteinander verglichen. • Atezolizumab/BCP führt gegenüber BCP zu einer Steigerung der Remissionsrate, einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Die Lebensqualität war in beiden Studienarmen vergleichbar. Die immunvermittelten Nebenwirkungen sind gut beherrschbar. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab/Carboplatin/Paclitaxel den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Die Kombination von Atezolizumab mit Bevacizumab/Carboplatin/Paclitaxel ist eine weitere Option in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Die obligate Kombination von Atezolizumab mit</p>						

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bevacizumab bis Progress oder Toxizität bedeutet eine zusätzliche Belastung für die Patienten und erschwert den Vergleich mit dem bisherigen Therapiestandard.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 57.400 geschätzt [1]. Das mediane Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für Männer bei 70 Jahren. Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 15% [1]. Bei Männern ist das Lungenkarzinom für 23,5% aller krebsspezifischen Todesfälle verantwortlich und liegt damit mit weitem Abstand an erster Stelle der krebsspezifischen Mortalität.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Therapieentscheidende Parameter bei NSCLC-Patienten mit fortgeschrittener/metastasierter Erkrankung sind Allgemeinzustand, Histologie und Molekulardiagnostik [2, 3]. Die aktuellen Empfehlungen der DGHO sind in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p><i>Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bei Patienten ohne aktivierende ALK¹-, ROS1¹-, EGFR¹- Mutationen/Translokationen</i></p>	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keine aktivierenden ALK¹⁺, ROS1⁺, EGFR⁺ Mutationen/Translokationen</p> <p>PD-L1 TPS¹</p> <p>≥50%</p> <p>unabhängig vom PD-L1 Status geeignet für Immunchemotherapie</p> <p>nicht geeignet für Immunchemotherapie</p> <p>Pembrolizumab Monotherapie²</p> <p>Immuncheck-point-Inhibitor + Chemotherapie²</p> <p>Pembrolizumab + platinhaltige Chemotherapie / Pemetrexed^{2,4}</p> <p>Pembrolizumab + platinhaltige Kombinationschemotherapie^{2,5}</p> <p>Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab, Atezolizumab²</p> <p>platinhaltige Chemotherapie / Pemetrexed ± Bevacizumab^{2,4}</p> <p>platinhaltige Kombinationschemotherapie^{2,5}</p> <p>PD⁶</p> <p>PD⁶</p> <p>PD⁶</p> <p>PD⁶</p> <p>Docetaxel ± Nintedanib²</p> <p>Docetaxel ± Ramucicromab</p> <p>andere Zytostatika⁸</p> <p>Afatinib⁵</p> <p>Erlotinib</p> <p>PD-L1/PD1 Inhibitor^{1,2}</p> <p>Best Supportive Care</p>	

Legende: ; ¹PD-L1 TPS - Expression von PD-L1 auf Tumorzellen, quantifiziert nach dem Tumor Progression Score (TPS); ² wenn für Immuntherapie geeignet und keine relevanten Kontraindikationen bestehen; siehe auch [Onkopedia Lungenkarzinom Zulassung](#); ³ Kombination aus einem Anti-PD1 Antikörper und Chemotherapie, differenziert nach der Histologie; ⁴ Kombination aus Cis- oder Carboplatin mit Pemetrexed; ⁵ Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel oder nabPaclitaxel; ⁶ CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; ⁷ Nintedanib nur bei Adenokarzinom; ⁸ Zytostatikum der 3. Generation: Gemcitabin, Pemetrexed,

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

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
<p>Vinorelbin; Pemetrexed nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom; ⁹ Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom; ¹⁰ PD-1/PD-L1 Inhibitor: Atezolizumab (unabhängig von PD-L1 Expression), Nivolumab (unabhängig von PD-L1 Expression), Pembrolizumab (nur bei TPS $\geq 1\%$); der Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patienten, die in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind;</p> <p>Bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC kann eine medikamentöse Tumorthherapie mit Zytostatika zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit Zytostatika verbessert diese Ergebnisse, siehe Tabelle 2.</p> <p>Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC - Schwerpunkt Nicht-Plattenepithelkarzinom</p>							
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Reck, 2016, 2019 [4, 5]	NSCLC TPS $\geq 50\%$	platinhaltige Chemotherapie	Pembrolizumab	305	27,8 vs 44,8 ⁶	6,0 vs 10,3 0,50 ⁷ p < 0,001	14,2 vs 30,0 0,63 p < 0,005
Langer, 2016 [6]	NSCLC nicht-plattenepithelial	Carboplatin + Pemetrexed	Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab	123	29 vs 55 p = 0,0016		

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

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Gandhi, 2018 [7], Gadgeel [8], Dossier	NSCLC, nicht-plattenepithelial, alle	Platin + Pemetrexed	mab Platin + Pemetrexed + Pembrolizumab	616	18,9 vs 47,6 p < 0,001	4,9 vs 8,8 0,48 p < 0,001	10,7 vs 22,0 0,56 p < 0,001	
	TPS ≥50%	Platin + Pemetrexed	Platin + Pemetrexed + Pembrolizumab	202		0,36 (0,26-0,51)	0,59 (0,39-0,88)	
	TPS 1-49%	Platin + Pemetrexed	Platin + Pemetrexed + Pembrolizumab	186		0,51 (0,36-0,73)	0,62 (0,42-0,92)	
	TPS <1%	Platin + Pemetrexed	Platin + Pemetrexed + Pembrolizumab	190		0,64 (0,47-0,89)	0,52 (0,36-0,74)	
Socinski, 2018 [9]	NSCLC, nicht-plattenepith	Carboplatin/ Paclitaxel/ Bevacizuma	Carboplatin/ Paclitaxel/ Bevacizuma	800	52,8 vs 65,6 ⁶	7,0 vs 8,5 0,66 ⁷ p < 0,0001	14,9 vs 19,8 0,76	

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

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	elial	b	b + Atezolizuma b					p = 0,0060
West, 2019 [10]	NSCLC, nicht- plattenepith elial	Carboplatin/ <i>nab</i> - Paclitaxel	Carboplatin/ <i>nab</i> - Paclitaxel + Atezolizuma b	723	41,0 60,2 ⁶	vs 6,5 vs 7,2 0,75 ⁷	13,9 18,6 0,79	vs p = 0,0019 p = 0,0298
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie, Konfidenzintervalle in Klammern; ⁸ n.s. – nicht signifikant;</p> <p>Atezolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1 Antikörper. Atezolizumab wurde zuerst für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms, dann auch für die Therapie von Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (Zweitlinientherapie), Urothelkarzinom, Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich sowie von Patienten mit Mammakarzinom zugelassen.</p>								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Atezolizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entsprach dem früheren Standard. Die aktuellen Empfehlungen sind in Abbildung 1 dargestellt. Sie sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PD-L1 \geq50% Pembrolizumab Monotherapie - PD-L1 unabhängig platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed + Pembrolizumab <p>In Deutschland wird bei Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie präferenziell Pemetrexed als Drittgenerations-Zytostatikum empfohlen. Registerdaten aus Deutschland legen nahe, dass bis zu 70% der Patienten, die eine platinhaltige Kombinationstherapie erhalten, diese mit Carboplatin erhalten (CRISP Register).</p>	<p>Der G-BA legt Pembrolizumab als Monotherapie als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % (TPS) fest.</p> <p>Der G-BA hat deshalb für Patienten mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression) sowie für Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positiven NSCLC nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie IMpower 150. IMpower 150 ist eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit drei Studienarmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arm A Carboplatin + Paclitaxel + Atezolizumab (ACP) - Arm B Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab + Atezolizumab (ABCP) - Arm C Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab (BCP) <p>In die Studie wurden nur Patienten in gutem Allgemeinzustand, d. h. ECOG \leq1 eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte 1:1:1. Der pharmazeutische Unternehmer beschränkt sich im Dossier auf die Darstellung der Patienten in den Armen B und C.</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt.</p> <p>Datenschnitt für die Gesamtüberlebenszeit war der 22. Januar 2018, für die weiteren Auswertungen der 15. September 2017.</p> <p>Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Atezolizumab legt der pharmazeutische Unternehmer einen direkten Vergleich zweier Arme der Studie IMpower150 vor. Bei der Studie IMpower150 handelt es sich um eine noch laufende, randomisierte, kontrollierte, offene Parallelgruppenstudie. Die Studie wurde im März 2015 begonnen und umfasst drei Gruppen mit insgesamt 1202 Patienten. Laut Einschlusskriterien wurden in der Studie Erwachsene mit einem metastasierten, nicht-plattenepithelialen NSCLC im Stadium IV untersucht. Der Einschluss erfolgte unabhängig von PD-L1-Expression sowie von einer EGFR- oder ALK-Tumormutation, jedoch sollte die Expression bzw. der Mutationsstatus bekannt sein. Es wurden nur Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status (ECOG-PS) von \leq 1 aufgenommen. Die Studie wird weltweit in 26 Ländern durchgeführt.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit NSCLC und war einer der koprimären Studienendpunkte in Impower 150. Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde in IMpower 150 durch Atezolizumab + BCP gegenüber BCP signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,76 verlängert, die mediane Überlebenszeit um 4,9 Monate. Die Unterschiede waren unabhängig von der PD-L1-Expression. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nachhaltig, die Überlebenszeitkurven in den beiden ausgewerteten Studienarmen separieren sich mit zunehmender Nachbeobachtungsdauer.</p> <p>Nach Angaben in der Primärpublikation von 2018 erhielten 31,7% der Patienten im Kontrollarm als Folgetherapie eine Immuntherapie [9]. Dies kann einen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit haben. Eine differenzierte Darstellung der Folgetherapie fehlt im Dossier.</p> <p>Ein stärkerer Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit zeigte sich in der präspezifizierten Subgruppe von 109 Patienten mit Lebermetastasen (HR 0,52).</p>	<p>Ferner wird ein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber Carboplatin + Paclitaxel aus der Studie E4599 über den Brückenkomparator Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin aus der Studie IMpower150 vorgelegt. Aufgrund der unterschiedlichen Zeiträume der Studiendurchführungen und damit einhergehender Unterschiede in der Versorgung des NSCLC im historischen Verlauf und der nicht hinreichend ähnlichen Patientencharakteristika zwischen den beiden Studien sowie Unklarheiten bezüglich weiterer Faktoren ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht verwertbar. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war einer der koprimären Studienendpunkte. Sie wurde im Atezolizumab-Arm gegenüber der Kontrolle signifikant mit einer HR von 0,66 und einem Median von 1,5 Monaten verlängert. Auch die Remissionsrate wurde durch Atezolizumab von 52,8 auf 65,6 signifikant gesteigert.</p> <p>Bei Patienten mit einer EGFR Mutation und nach Ausschöpfen der zielgerichteten Möglichkeiten führt die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin / Paclitaxel / Bevacizumab (ABCP) gegenüber BCP zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,59, Median 3,6 Monate), nicht der Gesamtüberlebenszeit.</p>	
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30, der Symptomskalen des Lungenkarzinommoduls QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS Skala erfasst. Hier zeigte sich in der Analyse des EORTC QLQ-C30 kein Unterschied, in QLQ-LC13 ein Unterschied zugunsten des Atezolizumab-Arms (p=0,0456). In der EQ-5D VAS Skala fanden sich keine Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten häufiger im Atezolizumab-Arm als im Kontrollarm (55,7 vs. 47,7%) auf. Die Rate Therapie-assoziiertes Todesfälle war mit 2,8% im Atezolizumab-Arm vs 2,3% etwa gleich hoch. Die häufigsten, immunologischen Nebenwirkungen waren Exanthem, Hepatitis, Hypothyreose, Hyperthyreose, Pneumonitis und Kolitis.</p> <p>Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag mit 22,4% im Atezolizumab-Arm etwas höher als im Kontrollarm mit 17,8.</p>	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Im Bericht des IQWiG wird der Kontrollarm von IMpower 150 aufgrund der Kombination der Chemotherapie mit Bevacizumab nicht akzeptiert, entsprechend auch kein Zusatznutzen vorgeschlagen. Das entspricht nicht der Versorgungsrealität. Vor der Zulassung von Pembrolizumab hatten die Leitlinien von ESMO und DGHO eine Therapie mit Paclitaxel, Carboplatin und Bevacizumab als Standard empfohlen. Im CRISP Register wurden 2015/16 17% (69/406), in 2017 12,5% (100/801) der Patienten mit nicht-plattenepitheliales NSCLC mit Bevacizumab in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt.</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Atezolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [11, 12].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Atezolizumab NSCLC, nicht-plattenepithelial, mit Bevacizumab 3</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Immuncheckpoint-Inhibitoren sind wirksam beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, sowohl bei plattenepithelialer als auch bei nicht-plattenepithelialer Histologie. Bisher zugelassen beim NSCLC sind (in alphabetischer Reihenfolge): Durvalumab, Nivolumab und Pembrolizumab.</p> <p>Atezolizumab ist ein PD-L1-Inhibitor. Außer beim NSCLC hat es eine Zulassung beim Urothelkarzinom mit PD-L1-Expression ≥ 5 und beim triple-negativen Mammakarzinom mit einer PD-L1-Expression ≥ 1.</p>	<p>Zusammenfassend können die Studien IMpower150 und E4599 nicht als hinreichend ähnlich angesehen werden. Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist somit nicht verwertbar. Auf dieser Datenbasis ist es nicht möglich, einen Zusatznutzen für Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten. Daher ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Ergebnisse der Zulassungsstudie zur Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab sind eindeutig. ABCP führt gegenüber BCP zu einer Steigerung der Remissionsrate, zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Dennoch bleiben einige Fragen offen:</p> <p><u>Bedeutung von Bevacizumab</u></p> <p>Bevacizumab ist ein monoklonaler, antiangiogen wirksamer Antikörper. In der Erstlinientherapie von Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen führte Bevacizumab in einer randomisierten Studie zur Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel zu einer Steigerung der Remissionsraten und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard 0,79; Median 2 Monate) [13]. In anderen Kombinationen mit Carboplatin/Paclitaxel oder in Kombinationen von Platinderivaten mit Gemcitabin wurde der positive Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit nicht bestätigt [2, 14, 15]. Nachdem in einer frühen Phase-II-Studie schwere Hämoptysen bei Plattenepithelkarzinomen auftraten, wurden diese Patienten von den Zulassungsstudien ausgeschlossen. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 in den Zulassungsstudien zu Bevacizumab waren: Blutung (4 %), Hypertonie (5 – 9 %), Asthenie (15 – 17 %), Fatigue (5 %), Proteinurie (1 - 4 %) sowie Neutropenie in Kombination mit Chemotherapie [2]. In der dreiarmligen Zulassungsstudie IMpower 150 ist die Verlängerung der</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtüberlebenszeit nur im Vergleich von ABCP gegenüber BCP signifikant, nicht im Vergleich von ACP (Atezolizumab/Carboplatin/Paclitaxel) gegenüber BCP.</p> <p><u>Subgruppenbildung – PD-L1 >50%</u></p> <p>Der G-BA hat auf der Basis der bisherigen Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Immuncheckpoint-Inhibitoren beim NSCLC eine Subgruppe für Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ gebildet. Das ist formal nachvollziehbar, inhaltlich nur schwer. Da die Expression des Markers PD-L1 ein Kontinuum ist, ist der Grenzwert 50 artefiziell, nicht biologisch begründet. Das wird durch die Analyse von IMpower 150 bestätigt, in der sich keine positive Interaktion in den verschiedenen PD-L1-Strata zeigte. Wir empfehlen auch bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression eine Immunchemotherapie, vor allem bei Patienten mit hohem Remissionsdruck.</p> <p><u>Subgruppenbildung – hepatische Metastasen</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer betont die besondere Wirksamkeit von ABCP bei Patienten mit Lebermetastasen. Patienten mit Lebermetastasen haben eine ungünstige Prognose, hier besteht ein größerer, ungedeckter, medizinischer Bedarf. Wir haben die Analyse dieser präspezifizierten</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Subgruppe in ONKOPEDIA vorsichtig aufgenommen und darauf hingewiesen, dass Patienten mit Lebermetastasen besonders von ABCP profitieren können. In anderem Kontext ist allerdings bisher nicht beschrieben, dass hepatische Metastasen besonders sensitiv auf Angiogenese-Inhibitoren oder auf Immuncheckpoint-Inhibitoren reagieren.</p> <p><u>Subgruppenbildung – EGFR Mutation</u></p> <p>IMpower 150 ist die einzige Studie mit Immunchemotherapie, die Patienten mit einer EGFR Mutation nach Ausschöpfen aller EGFR TKI aufgenommen hat. Hier ergeben sich signifikante Vorteile für das progressionsfreie und numerische Vorteile für das Gesamtüberleben zugunsten der Gesamtüberlebenszeit. Das macht die Kombination zu einer attraktiven Option für Patienten mit EGFR Mutationen nach Ausschöpfen aller TKI Optionen.</p> <p>Mit Atezolizumab steht jetzt ein zweiter Immuncheckpoint-Inhibitor für die Erstlinientherapie von NSCLC-Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie zur Verfügung. Die Atezolizumab-assoziierten, immunologisch vermittelten Nebenwirkungen erfordern eine sorgfältige Überwachung und ein strukturiertes Nebenwirkungsmanagement.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Auflage, 2019. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status November 2018. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
4. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 375:1823-1833, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774)
5. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol 37:537-546, 2019. DOI: [10.1200/JCO.18.00149](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.00149)
6. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H et al.: Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. Lancet Oncol 17:1497-1508, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30498-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30498-3)
7. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel SM et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 378:2078-2092, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005)
8. Gadgeel SM, Garassino MC, Esteban E et al.: KEYNOTE-189: Updated OS and progression after the next line of therapy (PFS2) with pembrolizumab (pembro) plus chemo with pemetrexed and platinum vs placebo plus chemo for metastatic nonsquamous NSCLC. ASCO 2019 (Abstract 9013). https://abstracts.asco.org/239/AbstView_239_265379.html
9. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al.: Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 378:2288-2301, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1716948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948)
10. West H, McCleod M, Hussein M et al.: Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 20:924-937, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30167-6)
11. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
12. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
13. Sandler A, Gray R, Perry MC et al.: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 355:2542-2550, 2006. DOI: [10.1056/NEJMoa061884](https://doi.org/10.1056/NEJMoa061884)
14. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al.: Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAiL. J Clin Oncol 27:1227-1234, 2009. DOI: [10.1200/JCO.2007.14.5466](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.5466)
15. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al.: Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). Ann Oncol 21:1804-1809, 2010. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq020>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Atezolizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Februar 2020
von 11.13 Uhr bis 11.30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der **AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.:**

Herr PD Dr. Eberhardt

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

Frau Urbisch

Herr Dr. Zehendner

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

Herr Prof. Dr. Huber

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Bleibler

Herr Dr. Buhck

Herr Dr. Knoerzer

Frau Dr. Wagle

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:13 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum.)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren – auch wieder arg dezimiert. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des GBA, § 35a-Verfahren AMNOG, erneut Atezolizumab, jetzt in Kombination zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 20. Dezember 2019, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma, die DGHO, DGP, AIO, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Weil wir wieder ein Wortprotokoll führen, muss ich erneut die Anwesenheit feststellen. Ich möchte Sie zugleich bitten, wenn Sie das Wort ergreifen, das Mikrofon zu benutzen und jeweils Namen und entsendendes Unternehmens zu nennen. Es müssten da sein für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Hr. Dr. Bleibler, Herr Dr. Buhck, Herr Dr. Knoerzer und Frau Dr. Wagle – jawohl. Dann ist Herr Prof. Dr. Wörmann für die DGHO hier. Entschuldigt wegen der witterungsbedingten Probleme des ÖPNV oder der Deutschen Bahn ist Herr Prof. Dr. Huber. Es fehlt noch Herr Privatdozent Dr. Eberhardt. Da wissen wir nichts über seinen Verbleib.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir wissen, dass die Bahn an seinem Nichterscheinen Schuld ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut, dann haben wir wieder einen Schuldigen, Herr Pofalla und andere sind schuld. Dann haben wir die Herren Rasch und Werner für den Verband der forschenden Arzneimittelhersteller hier, weil Boehringer Ingelheim und Bristol-Myers Squibb auch bahntechnisch auf der Strecke geblieben sind, ansonsten selbstverständlich nicht.

Wer möchte einleitend beginnen? Frau Wagle, bitte schön.

Frau Wagle (Roche Pharma): Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir zu Beginn die wichtigsten Aspekte unsererseits zu Atezolizumab in der Erstlinienbehandlung des metastasierten Lungenkarzinoms darstellen dürfen. Bevor ich beginne, möchte ich kurz meine Kollegen vorstellen: Links von mir sitzt Herr Dr. Buhck. Er ist Arzt und vertritt die medizinische Abteilung, daneben Herr Dr. Bleibler, der für die Erstellung der Dossiers zuständig war. Zu meiner rechten sitzt Herr Dr. Knoerzer. Er leitet bei Roche die Abteilung Biostatistik und Epidemiologie. Mein Name ist Dr. Wagle. Ich bin ebenfalls Ärztin und verantwortlich für die Abteilung frühe Nutzenbewertung bei Roche.

Lungenkarzinome gehören weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen. Mehr als 50 % der Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom befinden sich bei Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. So sind trotz moderner Therapien die Sterblichkeitsraten hoch. Die Patienten sind aufgrund der Komplexität der Erkrankung sehr heterogen. Somit ist es für die behandelnden Ärzte wichtig, viele verschiedene Therapieoptionen zur Auswahl zu haben. Die Ärzte haben hier weiterhin einen hohen Bedarf an neuen Ansätzen.

Heute stehen direkt nacheinander Anhörungen zu zwei verschiedenen Therapieregimen mit Atezolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierten Lungenkarzinoms an.

Atezolizumab ist ein seit 2017 zugelassener PD-L1 Antikörper. Ich glaube, Sie kennen ihn schon von der vorherigen Anhörung, deshalb gehe ich jetzt nicht weiter darauf ein. Die Immuntherapie bietet in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie synergistische Effekte und verbessert so insgesamt das Therapieansprechen.

Über welche Kombinationen sprechen wir heute? Einmal eine Vierfachkombination Atezolizumab mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab und danach eine Dreifachkombination Atezolizumab mit Carboplatin und nab-Paclitaxel. In beiden Verfahren beanspruchen wir nur jeweils in der Population der PD-L1 nicht Hochexprimierer einen Zusatznutzen. – Das vorab. Zur Vereinfachung möchte ich vorschlagen, bei der heutigen Anhörung jeweils von der Vierfachkombi und der Dreifachkombi zu sprechen.

Kommen wir als erstes zur Vierfachkombi: Atezolizumab mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab, eine Therapiealternative insbesondere für Patienten mit hoher Tumorlast. Als Basis für die Nutzenbewertung liegt eine randomisierte Phase-III-Studie mit einem direkten Vergleich der Kombination mit und ohne Atezolizumab vor. Diese Studie wurde vonseiten des IQWiG nicht berücksichtigt, da Bevacizumab nicht Teil der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie sei. Aus unserer Sicht sollte Bevacizumab unbedingt als zVT anerkannt werden. Das würden wir gerne im heutigen Rahmen der Anhörung mit Ihnen diskutieren. Dafür gibt es folgende Gründe: Das Regime Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab, das sogenannte Sandler-Regime, wirkt. Das haben bereits verschiedene Studien und Metaanalysen gezeigt. Das Regime ist deshalb auch in den relevanten nationalen und internationalen Leitlinien verankert. Schaut man sich den deutschen Versorgungsalltag an, zum Beispiel im Rahmen des CRISP-Registers, zeigt sich, dass aktuell ein durchaus relevanter Anteil an Patienten mit diesem Regime behandelt wird. Somit gibt es ein spezifisches Patientenkollektiv mit metastasiertem Lungenkarzinom, für das ein Bevacizumab-haltiges Kombinationsregime eine optimale Therapie darstellt.

Schauen wir auf den direkten Vergleich des Regimes mit der Vierfachkombi, zeigt sich eine klinisch relevante und signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um fünf Monate auf dann knapp 20 Monate gegenüber dem Kontrollarm. Das übersetzt sich in eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 24 %. Weiter wurden das progressionsfreie Überleben und das Tumoransprechen signifikant verbessert.

Atezolizumab ist gut verträglich. Es zeigten sich keine neuen Signale im Rahmen der vorliegenden Studie. In der Gesamtschau entspricht das aus unserer Sicht einem beträchtlichen Zusatznutzen. – Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Wer möchte beginnen? – Keiner? – Doch. Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an Herrn Wörmann. Wie war der Stellenwert von Bevacizumab in der Versorgung bei der Behandlung des Lungenkarzinoms in der Vergangenheit? Wie stellt sich das aktuell dar? Können Sie sich bitte noch dazu äußern, wie Sie den Stellenwert der Pembrolizumab-Chemotherapie-Kombi bei den kleiner 50 % PD-L1-Patienten aktuell einschätzen?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es tut mir ein wenig leid, dass wir Ihnen jetzt nicht dasselbe Spektakel bieten können, aber meine Kollegen sind aus guten Gründen nicht da. Die Frage ist genauso gestellt, wie ich sie auch stelle, nämlich: Was war der Standard? Wir

reden nicht über den heutigen Standard. Unser heutiger Standard in der Empfehlung ist: carboplatinhaltige Chemotherapie, Pemetrexed als Begleitung plus Pembrolizumab. Das haben wir hier diskutiert. Wir haben einen Zusatznutzen zuerkannt. Das wäre unser Standard. Ich weise noch einmal darauf hin, wir würden – und tun das auch – das auch bei den Patienten mit sehr hoher PD-L1-Expression machen. Die erste Studie zu PD-L1 zeigte zu über 50 %, dass es einen Vorteil gegenüber reiner Chemotherapie gab. Was damals in dieser Studie fehlte, war der Vergleich Chemo plus Pembrolizumab. Das war keine Kombination, sondern nur eine Mono. Da die Daten nach unserer Meinung deutlich solider für die Kombination sind, würden wir zurzeit einen Immuncheckpoint-Inhibitor zulassen und Pembrolizumab plus platinhaltige Chemo plus Pemetrexed als Standard empfehlen.

Die Frage ist jetzt: Setzen wir heute noch in dieser Kombination Bevacizumab ein? Nein. In dieser gerade von mir skizzierten Dreierkombination mit Pembrolizumab ist Bevacizumab nicht mehr drin. Jetzt die Frage zurück: Warum ist es als Standard früher drin gewesen? Ist es das? Warum sind Patienten aus dem Sandler-Regime auch im CRISP-Register aufgetaucht? Ja, früher war das eine der Optionen. Ich weise aber darauf hin, dass wir das nie an die erste Stelle gesetzt haben. Man konnte es einsetzen, für die, die damit gute Erfahrungen hatten. Wir haben es aber nicht als alleinigen Standard definiert. Das heißt, von meiner Seite aus ist das, glaube ich, ein wenig eine historische Diskussion. Wir würden es heute nicht mehr für richtig halten, einen Patienten allein mit einer platinhaltigen Chemotherapie mit Bevacizumab als Standard zu definieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Herr Jantschak, eine Nachfrage?

Herr Dr. Jantschak: Herr Wörmann, noch eine Anschlussfrage: Hat sich die Kombination von Pembo und Chemo in der Versorgung schon durchgesetzt, oder ist das ein Prozess, der noch nicht abgeschlossen ist?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben kein Register, in dem wir das komplett sehen. Sie kennen die Daten aus dem CRISP-Register. Das sind inzwischen 80 % der Patienten, die als Voraussetzung für die Gabe auf PD-L1-Expression getestet werden. Insofern würden wir sagen, das ist heute Standard. Jetzt können Sie sagen, warum sind wir nicht bei 100 %? Es gibt auch bei den Patienten, die getestet und dann überhaupt nicht behandelt werden, eine Diskrepanz, zum Beispiel weil sie Komplikationen haben oder inzwischen verstorben sind. Insofern sind 80 % zwar nicht 100 %, aber eine Differenz von etwa 20 % erscheint mir unter klinischen Gesichtspunkten realistisch. Wir gehen davon aus, dass inzwischen Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Versorgung angekommen sind. Es geht nur um die ersten Empfehlungen in dieser Gruppe, wenn keine ganz klaren Kontraindikationen da sind, wie eine massive Autoimmunerkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Frage an Herrn Wörmann zu dem früheren Standard, den Sie genannt hatten. Bevacizumab ist auch nicht für alle Patienten empfohlen. Das haben Sie eben selber so gesagt. Es steht nicht an erster Stelle. Können Sie charakterisieren, für welche Patienten es am ehesten infrage kommt?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, nicht wirklich. Wir haben es bisher eher nach Kontraindikationen definiert. Patienten unter Myelogenese-Inhibitoren haben ein deutliches Hypertonierisiko. Das ist das, was am meisten Probleme macht, dann ein Durchblutungsrisiko. Es ist also eher über Kontraindikationen definiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Herr Wörmann, noch eine Frage dazu, wie Sie die Vierfachkombination allgemein einschätzen, auch im Vergleich – okay, einen direkten Vergleich gibt es nicht – zur Pembrolizumab-Kombi.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Grundsätzlich freuen wir uns immer, wenn es eine Alternative gibt, wenn es nicht nur eine Therapie gibt. Die Bevacizumab-Zusatztherapie ist eine zusätzliche Belastung für die Patienten, weil es eine zusätzliche Infusion gibt. Die Diskussion, die wir im Rahmen der Leitlinie ganz intensiv führen, ist, ob es eine Gruppe von Patienten gibt, die möglicherweise in besonderer Weise profitiert. Vielleicht sollte die Frage von Herrn Vervölygi in diese Richtung zielen, weil es diese Subgruppenanalyse von Patienten mit hepatischer Metastasierung gibt, die davon einen überdurchschnittlich großen Vorteil zu haben scheinen. Das kann man sich vorstellen. Wir wissen, dass Angiogenese gerade bei Lebermetastasen ein ganz kritischer Faktor ist. Wir haben das gesehen bei HCC mit Ramucirumab, eine Besonderheit von Angiogenese in diesem Organ. Das nehmen wir als solches wahr. Die Studie war nicht gepowert, das mit den gut 100 Patienten nachzuweisen. Trotzdem ist das eine Gruppe, mit der wir diese Bevacizumab-Therapie in der Leitlinie als Kann-Option eingeführt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Keine Fragen mehr? – Dann können wir sofort in die nächste Anhörung übergehen. Ich schlage vor, dass Sie kurz zusammenfassen – es gibt nicht viel zusammenzufassen –, danach schauen wir, wer draußen vor der Tür ist und machen die nächste Anhörung. Sie vier bleiben hier, Herr Wörmann bleibt, ebenso die beiden vom vfa.

Frau Wagle (Roche Pharma): Danke für die kurze Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, beim nächsten Mal wird es wieder ein wenig mehr.

Frau Wagle (Roche Pharma): Die zVT-Frage haben wir kurz andiskutiert. Ich möchte nur von unserer Seite aus sagen, dass wir auch das Sandler-Regime als Teil der zVT sehen, und noch einmal bekräftigen, dass die Vierfachkombination sicherlich für ausgewählte Patientengruppen, wie das auch Prof. Wörmann gesagt hat, zum Beispiel für Patienten mit Lebermetastasen, einen wichtigen Stellenwert hat. Wir sehen, dass auch diese Patientengruppen adäquat beurteilt werden sollten, beispielsweise Patienten, die eine EGFR-Mutation vorweisen und vorbehandelt worden sind. Es gibt ausgewählte Patientengruppen, bei denen wir sehen, dass die Vierfachkombination einen versorgungsrelevanten Stellenwert hat. Genau für die haben wir einen direkten Vergleich vorgelegt und konnten einen signifikanten Überlebensvorteil im Sicherheitsprofil zeigen; deshalb aus unserer Sicht noch einmal zusammenfassend: Wir sehen für diese Population und die Vierfachkombination einen Zusatznutzen:

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Wir werden das, was hier kurz besprochen wurde, in unsere Bewertungen einzubeziehen haben.

Schluss der Anhörung: 11:30 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: 2018-B-110 Atezolizumab

Stand: Juni 2018

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

Atezolizumab

[zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLCs mit nicht-plattenepithelialer Histologie]

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

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

- Crizotinib (ROS1-positives NSCLC): Beschluss vom 16. März 2017
- Pembrolizumab (PD-L1 Expression: TPS \geq 50 %): Beschluss vom 03. August 2017
- Dabrafenib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017
- Trametinib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017

Richtlinien:

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

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

(Beschluss vom 10. April 2018 über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens - Carboplatin bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie, Aktualisierung)

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:	
Atezolizumab Tecentriq®	<u>Geplantes Anwendungsgebiet:</u> Tecentriq wird in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie angewendet. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumormutationen sollten, wenn klinisch indiziert, vor der Therapie mit Tecentriq bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.
Chemotherapien:	
Carboplatin L01XA02 generisch	Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden. (Cisplatin Teva® 1 mg / ml Konzentrat)
Docetaxel L01CD02 generisch	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. (Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat)
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden. (Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Konzentrat)
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.

Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...]. (Mitomycin Teva® 1 mg/ml)
Paclitaxel L01CD01 generisch	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen. (Paclitaxel-GRY® 6 mg/ml Konzentrat)
Paclitaxel Nanopartikel L01CD01 Abraxane®	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Pemetrexed L01BA04 Alimta®	Alimta ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. Alimta in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist.
Vindesin L01CA03 Eldesine®	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 generisch	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4). (Vinorelbin onkovis 10 mg/ml Konzentrat)
Proteinkinase-Inhibitoren:	
Crizotinib L01XE16 Xalkori®	Xalkori wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).
Dabrafenib L01XE23 Tafinlar®	Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.

Trametinib L01XE25 Mekinist®	Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Antikörper:	
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet.
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda®	Keytruda ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2018-B-110 (Atezolizumab)

Auftrag von: Abt. AM

bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 30.05.2018

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

Inhalt

Systematische Recherche:.....	2
Indikation:.....	2
G-BA Beschlüsse.....	6
Cochrane Reviews.....	9
Systematische Reviews	18
Leitlinien	37
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	97
Literatur.....	99
Anlage.....	102

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.03.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1314 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 30 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (ohne EGFR- ALK- und ROS1-spezifische TKI-Therapien)

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
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
DGP	Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DC	Docetaxel
DOC	Docetaxel
DP	docetaxel + cisplatin
DSG	Disease Site Group
ENECOG	Eastern cooperative oncology group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EGFR M+	EGFR-positiv (Vorliegen einer Mutation)
Enz	enzastaurin
Erl / ERL	erlotinib
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-L	Functional assessment of cancer-lung (questionnaire)
FEM	Fixed effects model
Gan	ganetespib
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEF/GFT	Gefitinib
GEM	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GN	gemcitabine + vinorelbine
GoR	Grade of Recommendation
GP	gemcitabine + cisplatin
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

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

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

G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2017 [8].</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 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)</p> <p>Vom 03. August 2017</p>	<p><u>Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27.01.2017):</u> KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: <u>Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <p><u>Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie): Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>
<p>G-BA, 2017 [6].</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 – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)</p> <p>Vom 16. März 2017</p>	<p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25.08.2016):</u> XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)</p> <p>1) nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2: Cisplatin in Kombination mit oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) - Patienten mit ECOG-Performance-Status 2: alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

<p><u>Siehe auch: IQWiG, 2017 [12]</u></p>	
<p>G-BA, 2017 [7].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzen-bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom).</p> <p>Vom 19. Oktober 2017</p>	<p><u>Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. März 2017):</u> „Dabrafenib (Tafinlar®) in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.“</p> <p>1) Patienten ohne Vorbehandlung: <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2: Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <p>oder</p> <p>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)</p> <p>oder</p> <p>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ECOG-Performance-Status 2: alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2017 [9].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzen-bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trametinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom).</p> <p>Vom 19. Oktober 2017</p>	<p><u>Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. März 2017):</u> „Trametinib (Mekinist®) in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.“</p> <p>1) <u>Patienten ohne Vorbehandlung:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2: <ul style="list-style-type: none"> – Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> – Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> – Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ECOG-Performance-Status 2: <ul style="list-style-type: none"> – alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

<p>G-BA, 2014 [5].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Teil A Ziffer III. Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie, Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>letzte Änderung in Kraft getreten am: 07.12.2017</p>	<p>(...)</p> <p>III. Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie</p> <p>1. Hinweise zur Anwendung von Carboplatin gemäß § 30 Abs. 1 a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCL) - Kombinationstherapie</p> <p>b) Behandlungsziel: palliativ</p> <p>c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCL) -Kombinationstherapie zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin - Docetaxel - Erlotinib - Etoposid - Gemcitabin - Ifosfamid - Mitomycin - Paclitaxel - Pemetrexed - Vindesin - Vinorelbin <p>d) Spezielle Patientengruppe: Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz)</p> <p>e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, für die zugelassene Behandlungen in Frage kommen - Monotherapie <p>(...)</p>
--	--

Cochrane Reviews

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

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

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

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

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

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

4. Fazit der Autoren: The initial treatment of people with advanced NSCLC is palliative, and carboplatin can be a treatment option. It has a similar effect on survival but a different toxicity profile when compared with cisplatin.

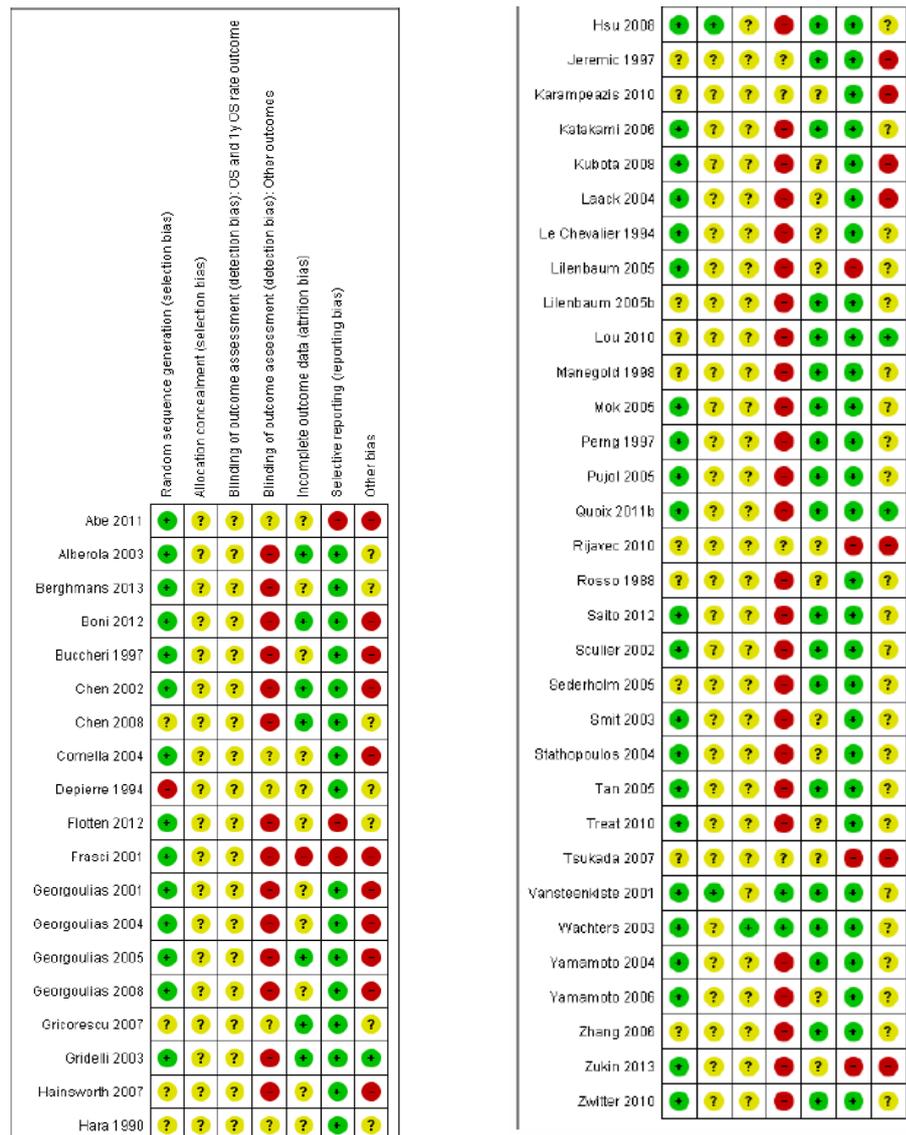
	<p>Therefore, the choice of the platin compound should take into account the expected toxicity profile and the person's comorbidities. In addition, when used with either paclitaxel or gemcitabine, the drugs had an equivalent response rate.</p> <p>5. Kommentar zum Review</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Mutationsstatus wurde in diesem CR nicht untersucht.
<p>Santos FN et al., 2015 [20].</p> <p>Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the effectiveness and safety of different cytotoxic chemotherapy regimens for previously untreated elderly patients with advanced (stage IIIB and IV) NSCLC.</p> <p>To also assess the impact of cytotoxic chemotherapy on quality of life.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients 70 years of age and older with previously untreated and histologically confirmed NSCLC, with metastatic disease and/or pleural effusion (stage IIIB or IV).</p> <p>Interventionen und Komparatoren:</p> <p>We classified chemotherapy regimens into three categories.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non-platinum monotherapy. • Non-platinum combination therapy. • Platinum combination therapy. <p>We considered trials comparing these compounds, whatever the numbers.</p> <p>Categories were compared according to the following.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non-platinum monotherapy versus non-platinum combination therapy. • Non-platinum therapy (given as a single agent or in combination) versus platinum combination therapy. <p>Endpunkte:</p> <p><u>Primär:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall survival • QoL <p><u>Sekundär:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • One-year survival rate (1yOS). • Progression-free survival (PFS). • Objective response rate (ORR), classified according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), World Health Organization (WHO) criteria, or individual study criteria. • Serious adverse events (grade 3 or above, according to WHO or National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)) <p>Suchzeitraum:</p>

- Cochrane CENTRAL; latest issue
- MEDLINE (via OVID) (from 1966 to 31 October 2014)
- EMBASE (via Elsevier) (from 1974 to 31 October 2014)
- Latin American Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) (from 1982 to 31 October 2014)
- Handsearch (from 1990 to 31 October 2014).

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 51 (13,103), nur RCTs

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias' tool

3. Ergebnisdarstellung

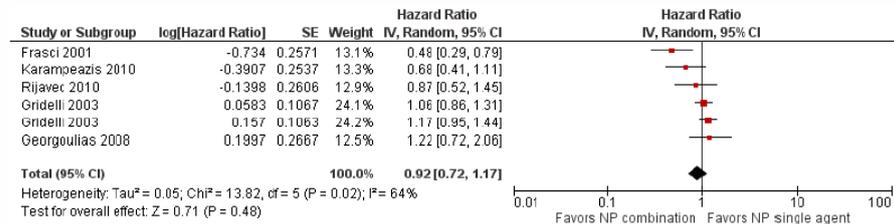


Non-platinum single-agent versus non-platinum combination therapy

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

using a random-effects model with no impact on effects of the intervention (HR 0.92, 95% CI 0.72 to 1.17)

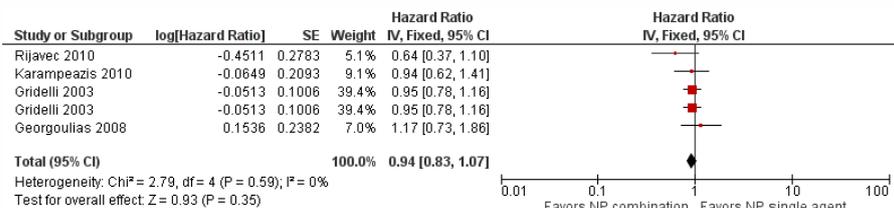
Figure 4. Forest plot of comparison: I Non-platinum single agent vs non-platinum combination, outcome: I.1 Overall survival (OS). Gridelli 2003 was designed for a separate comparison of each single-agent arm (V arm and G arm) vs the combination arm (VG arm). Therefore, each entry for this trial represents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



QoL: Only two RCTs included quality of life (QoL) assessment in the trial design. We were not able to perform a meta-analysis because of the paucity of available data.

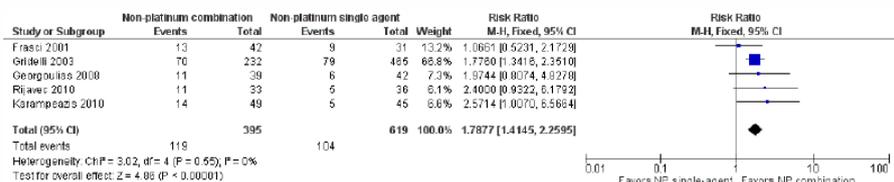
PFS: The meta-analysis of four RCTs involving 942 participants showed no impact on the PFS of non-platinum combination over non-platinum single-agent therapy (HR 0.94, 95% CI 0.83 to 1.07) with low heterogeneity among trials (I² = 0%)

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



ORR: The meta-analysis including 1014 participants assessed from five RCTs showed statistically significant improvement in response rate (RR 1.79, 95% CI 1.41 to 2.26; I² = 0%) with no heterogeneity among trials (I² = 0%)

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



Toxicity:

Grade 3 or higher hematological adverse events

We found no significant differences in risk of anemia (RR 1.18, 95% CI 0.57 to 2.40; participants = 1064; five studies; I² = 0%), neutropenia (RR 1.19, 95% CI 0.93 to 1.54; participants = 1064; five studies; I² = 24%), febrile neutropenia (RR

0.34, 95% CI 0.04 to 3.20; participants = 995; four studies; I2 = 0%), or thrombocytopenia (RR 1.58, 95% CI 0.82 to 3.04; participants = 995; four studies; I2 = 0%).

Grade 3 or higher non-hematological adverse events

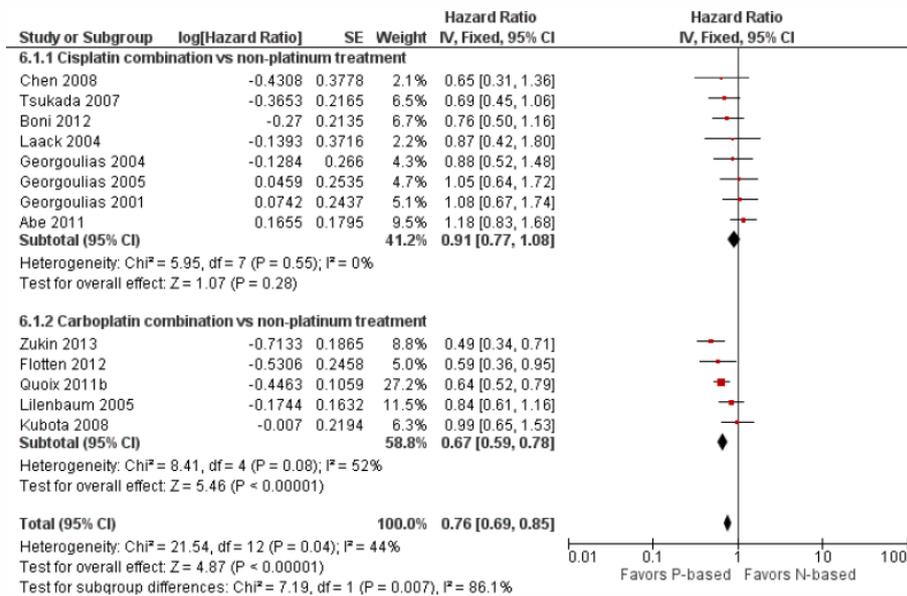
We found no significant differences in risk of fatigue (RR 1.16, 95%CI 0.69 to 1.96; participants = 995; four studies; I2 = 0%) or emesis (RR 1.73, 95% CI 0.68 to 4.43; participants = 995; four studies; I2 = 0%). For diarrhea, constipation, and mucositis, few grade 3 or 4 events were observed in all included trials

Non-platinum therapy versus platinum combination therapy

The meta-analysis of 13 RCTs involving 1705 elderly participants showed improvement in OS in favor of platinum combination treatment (HR 0.76, 95% CI 0.69 to 0.85), with moderate heterogeneity observed among trials (I2 = 44%)

Exploratory analysis by platinum agent showed improvement in OS for carboplatin combination treatment (HR 0.67, 95% CI 0.59 to 0.78) and no significant differences for cisplatin combination treatment (HR 0.91, 95% CI 0.77 to 1.08) over non-platinum therapy. Differences between subgroups reached statistical significance (Chi2= 7.16; P value = 0.007; I2 = 86%), suggesting greater benefit of carboplatin over cisplatin regimens when compared with non-platinum therapy.

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

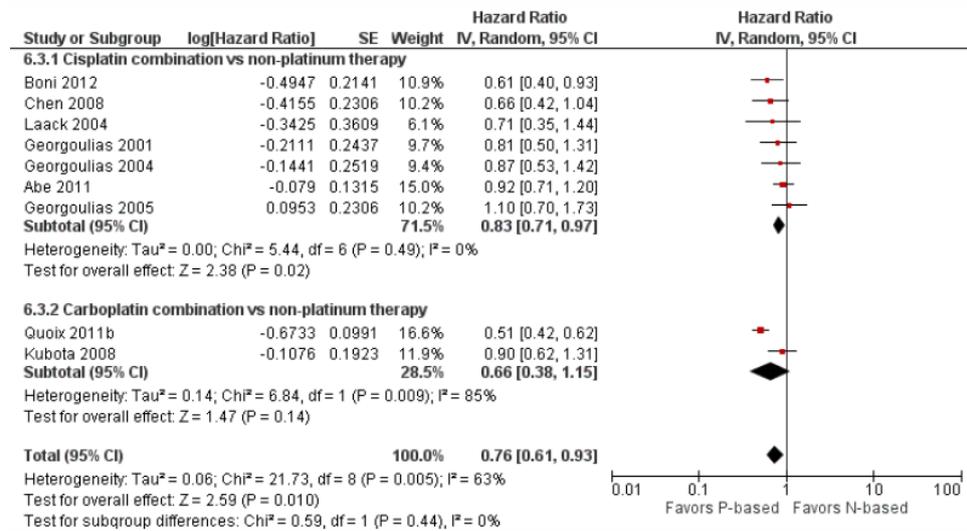


QoL: Only five RCTs included QoL assessment. However, we were not able to perform a meta-analysis of these data because of the paucity of data provided.

PFS: The meta-analysis of nine RCTs with 1273 elderly participants showed significant improvement in PFS in favor of platinum combination over non-platinum therapy (HR 0.70, 95% CI 0.63 to 0.79). In light of the presence of significant heterogeneity (I2 = 63%), we performed an analysis using a random-

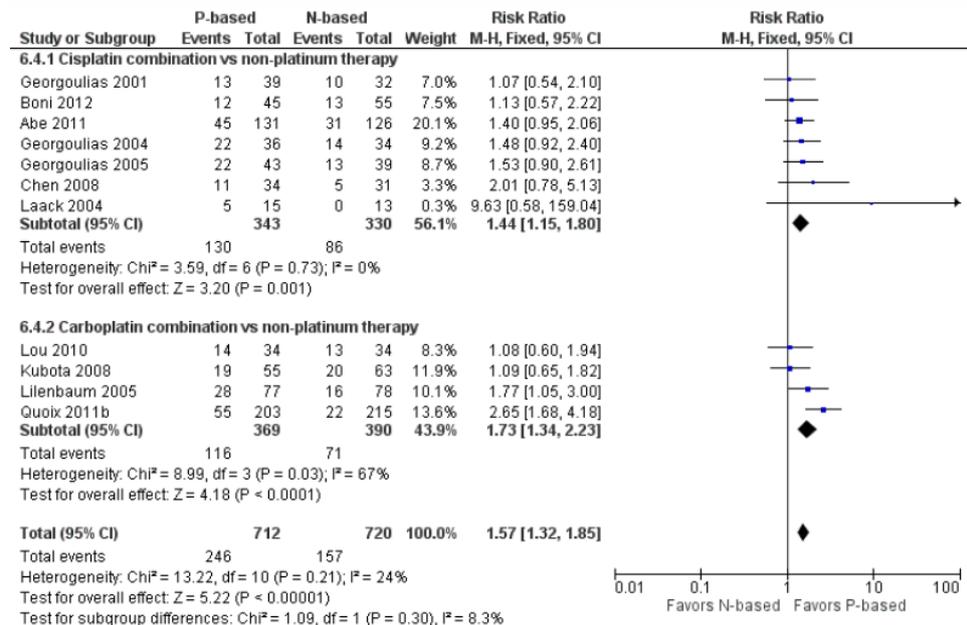
effects model, while maintaining a significant difference in PFS in favor of platinum combination (HR 0.76, 95% CI 0.61 to 0.93)

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



ORR: The meta-analysis from 11 RCTs with 1432 elderly participants showed benefit in RR in favor of platinum combination over nonplatinum regimens with low heterogeneity among trials (RR 1.57, 95% CI 1.32 to 1.85; I² = 24%)

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



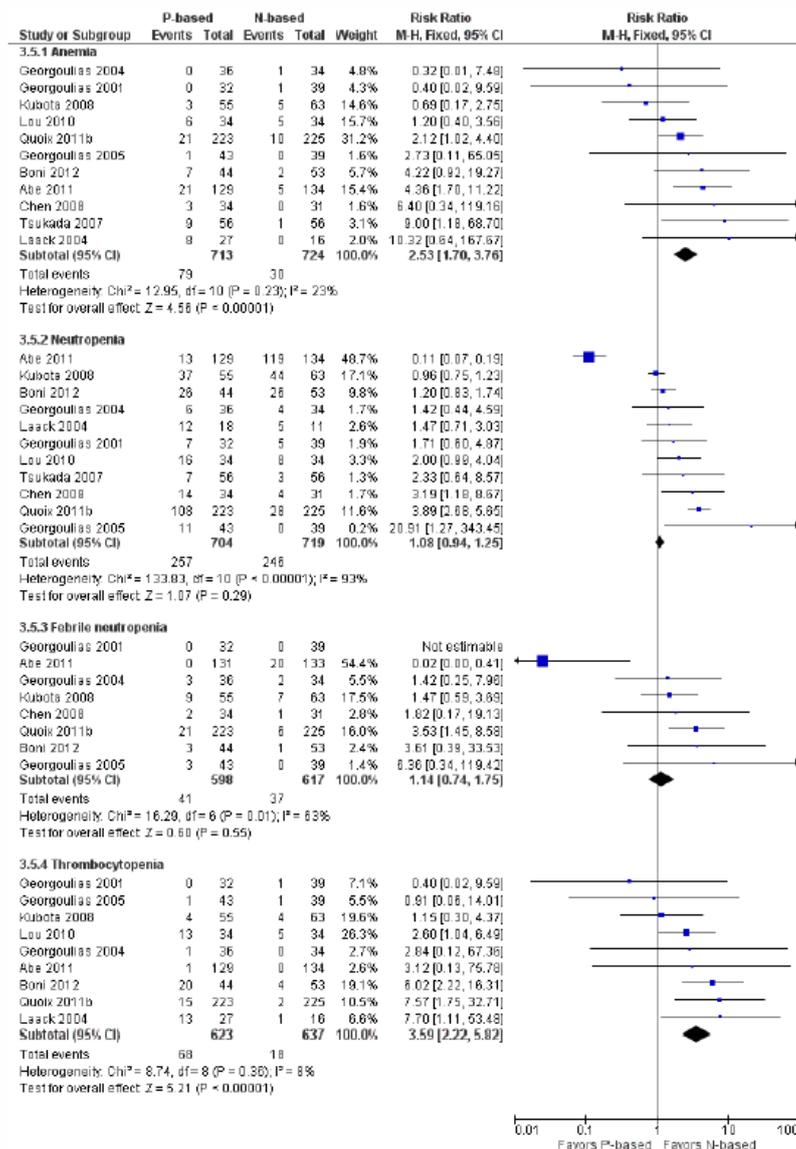
Toxicity:

Hematological grade 3 or higher adverse events

Using a fixed-effect model, we found greater risk of anemia (RR 2.53, 95% CI 1.70 to 3.76; participants = 1437; 11 studies; I² = 23%) and thrombocytopenia (RR 3.59, 95% CI 2.22 to 5.82; participants = 1260; nine studies; I² = 8%) for

platinum combinations. We found no statistically significant differences in risks of neutropenia (RR 1.08, 95%CI 0.94 to 1.25; participants = 1423; 12 studies; I2 = 93%) and febrile neutropenia (RR 1.14, 95% CI 0.74 to 1.75; participants = 1215; eight studies; I2 = 63%), and results for both were associated with high heterogeneity among trials

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



Non-hematological grade 3 or higher adverse events

We found higher risk of fatigue (RR 1.56, 95% CI 1.02 to 2.38; participants = 1150; seven studies; I2 = 0%), emesis (RR 3.64, 95% CI 1.82 to 7.29), and peripheral neuropathy (RR 7.02, 95% CI 2.42 to 20.41; participants = 776; five studies; I2 = 0%) associated with platinum combination treatment. We found no statistically significant differences in the incidence of diarrhea (RR 1.75, 95% CI 0.91 to 3.38; participants = 1075; seven studies; I2 = 21%) and mucositis (RR 0.93, 95% CI 0.33 to 2.67; participants = 740; five studies; I2 = 0%)

4. Fazit der Autoren:

Our assessment of treatment effect supports the use of platinum combination for fit elderly patients with advanced NSCLC, with advantages for survival (number needed to treat for an additional beneficial outcome (NNTB) for 1yOS 12.6, 95% CI 7.8 to 34.5) and response rate (NNTB for ORR 8.0, 95% CI 5.0 to 14.3). Nonetheless, such treatment is also associated with greater risk of grade 3 or 4 hematological (number needed to treat for an additional harmful outcome (NNTH) for anemia 15.6, 95% CI 8.7 to 34.5; NNTH for thrombocytopenia 13.7, 95% CI 7.4 to 28.6) and non-hematological adverse events (NNTH for peripheral neuropathy 32.3, 95% CI 10.1 to 142.9). Exploratory analysis also suggests that carboplatin combinations should be preferred over cisplatin combinations; however, this finding should be interpreted with caution, as it was not based on a direct comparison between cisplatin and carboplatin combinations. For patients who are not candidates for platinum treatment (unfit), our findings suggest an increase in response rate in favor of non-platinum doublets, with similar efficacy for survival. Unfortunately, we also found scarce evidence on the impact of different treatment regimens on quality of life, challenging the process of decision-making.

5. Kommentar zum Review

- Der Mutationsstatus wurde in diesem CR nicht untersucht.

Systematische Reviews

<p>Zhao S et al., 2018 [30].</p> <p>Bevacizumab in combination with different platinum-based doublets in the first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: A network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to estimate the relative efficacy and tolerability of bevacizumab in combination with different platinumbased doublets in the first-line treatment for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NS-NSCLC), attempting to identify the most and least preferable regimen to be used with bevacizumab for this population.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Bayesian network meta-analysis</p> <p>Population: advanced NS-NSCLC patients (first-line setting) Intervention/Komparator: least two of the following treatments → platinumbased doublets with and without bevacizumab for untreated advanced NS-NSCLC were classified into six categories, taxane–platinum chemotherapy (Taxane–Pt), gemcitabine–platinum chemotherapy (Gem–Pt), pemetrexed–platinum chemotherapy (Pem–Pt), taxane–platinum plus bevacizumab (Taxane–Pt1B), gemcitabine–platinum plus bevacizumab (Gem–Pt1B) and pemetrexed–platinum plus bevacizumab (Pem–Pt1B)</p> <p>Endpunkte: OS, PFS, SAE</p> <p>Recherche: PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials databases and ClinicalTrials.gov until the end of June 2017</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Data of 8,548 patients from 18 randomized controlled trials (RCTs) receiving six treatments, including taxane–platinum (Taxane–Pt), gemcitabine–platinum (Gem–Pt), pemetrexed–platinum (Pem–Pt), taxane–platinum1bevacizumab (Taxane–Pt1B), gemcitabine–platinum1bevacizumab (Gem–Pt1B) and pemetrexed–platinum1bevacizumab (Pem–Pt1B), were incorporated into the analyses</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool</p>
<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualität der Studien:</u> As for the risks of bias, one trial (Boutsikou et al.33) was rated with high overall risk of bias, as it had three rated with an unclear risk of bias. Among the remaining trials, eleven trials had two items and three trials had one item rated with unclear risk of bias.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Direct and indirect evidence of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were synthesized at the hazard ratio (HR) scale and evidence of objective response rate (ORR) and serious adverse events (SAE) were synthesized at the odds ratio (OR) scale. • Taxane–Pt1B showed significant advantages in OS (HR=0.79, p < 0.001), PFS (HR=0.54, p < 0.001) and ORR (OR=2.7, p < 0.001) over Taxane–Pt with comparable tolerability (OR53.1, p=0.08). • Gem–Pt1B showed no OS benefit compared to any other treatment. 	

- No significant differences were detected between Pem–Pt1B and Pem–Pt in four outcomes.
- In terms of the benefit-risk ratio, Pem–Pt and Taxane–Pt1B were ranked the first and second, respectively.

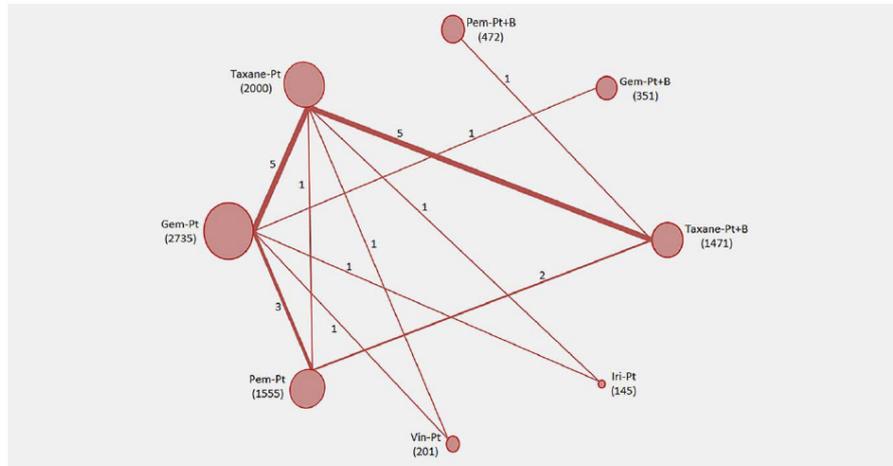


Figure 2. Network of all eligible trials assessing the six treatments in the first-line setting for advanced NS-NSCLC established for the Bayesian network meta-analysis. The size of the nodes is proportional to the number of patients (in parentheses) randomized to receive the treatment. The width of the lines is proportional to the number of trials (beside the line) comparing the connected treatments (nodes). Taxane–Pt + B, taxane–platinum plus bevacizumab; Gem–Pt + B, gemcitabine–platinum plus bevacizumab; Pem–Pt + B, pemetrexed–platinum plus bevacizumab; Taxane–Pt, taxane–platinum chemotherapy; Gem–Pt, gemcitabine–platinum chemotherapy; Pem–Pt, pemetrexed–platinum chemotherapy; Vin–Pt, vinorelbine–platinum chemotherapy; Iri–Pt, irinotecan–platinum chemotherapy. [Color figure can be viewed at

4. Fazit der Autoren: In conclusion, in the first-line treatment for advanced NS-NSCLC, Taxane–Pt and Gem–Pt are the most and least preferable regimens to be used with bevacizumab, respectively. Adding bevacizumab to Pem–Pt remains unjustified because it fails to improve efficacy or tolerability. In terms of the benefit-risk ratio, Pem–Pt and Taxane–Pt1B are the best and second-best treatment for this population.

Lai XX et al., 2016 [13].

Risk of adverse events with bevacizumab addition to therapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials

1. Fragestellung

Bevacizumab, a monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor ligand, has shown survival benefits in the treatment of many types of malignant tumors, including non-small-cell lung cancer (NSCLC). We conducted this systematic review and meta-analysis to investigate the risk of the most clinically relevant adverse events related to bevacizumab in advanced NSCLC.

2. Methodik

Population: advanced NSCLC

Intervention/ Komparator: treatment with or without bevacizumab in addition to concurrent chemotherapy and/or biological agent

Endpunkt: AEs classified as grade ≥ 3 by the National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria (CTAE)

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 2004 - 01/2014

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (3745)

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale

3. Ergebnisdarstellung

Three trials were double-blinded, randomized, placebo-controlled trials and had a Jadad score of 5. The other six trials had a Jadad score of 3.

Table 1 Baseline characteristics of nine trials included for analysis

Name of clinical trial	Author/year	Phase	Line of treatment	No of patients	Treatment regimens	Median age, y	Median PFS, m
NR	Johnson et al/2004	II	First line	99	Bevacizumab 2.5 mg/kg/wk + PTX + CBP	NR	4.3
					Bevacizumab 5 mg/kg/wk + PTX + CBP	NR	7.4
					PTX + CBP	NR	4.2
NR	Sandler et al/2006	III	First line	878	Bevacizumab 5 mg/kg/wk + PTX + CBP	NR	6.2
					PTX + CBP	NR	4.5
AVAIL	Reck et al/2009	III	First line	1,043	Bevacizumab 5 mg/kg/wk + GEM + DDP	59	6.7
					Bevacizumab 2.5 mg/kg/wk + GEM + DDP	57	6.5
					Placebo + GEM + DDP	59	6.1
BeTa	Herbst et al/2011	III	Second line	636	Bevacizumab 5 mg/kg/wk + erlotinib	64.8	3.4
					Placebo + erlotinib	65	1.7
JO19907	Niho et al/2012	II	First line	180	Bevacizumab 5 mg/kg/wk + PTX + CBP	61	6.9
					PTX + CBP	60	5.9
JO25567	Seto et al/2014	II	First line	154	Bevacizumab 5 mg/kg/wk + erlotinib	67	1.6
					Placebo + erlotinib	67	9.7
ERACLE	Galletta et al/2015	III	First line	118	Bevacizumab 5 mg/kg/wk + PEM + DDP	62	8.3
					maintenance with bevacizumab		
					PEM + DDP maintenance with PEM	60	8.1
BEYOND	Zhou et al/2015	III	First line	276	Bevacizumab 5 mg/kg/wk + PTX + CBP	57	9.2
					PTX + CBP	56	6.5
PRONOUNCE	Zinner et al/2015	III	First line	361	Bevacizumab 5 mg/kg/wk + PEM + DDP	65.4	5.49
					maintenance with bevacizumab		
					PEM + DDP maintenance with PEM	65.8	4.44

Abbreviations: y, year; PFS, progression-free survival; m, month; NR, not reported; wk, week; PTX, paclitaxel; CBP, carboplatin; GEM, gemcitabine; DDP, cisplatin; PEM, pemetrexed.

No observed heterogeneity for VTEs, GI perforation, hypertension, proteinuria, hemorrhagic events, or fatal AEs was found except for ATEs ($I^2=78.3\%$, $P=0.003$; Table 2). We thus used the random-effects model to pool the risk of ATEs related to bevacizumab.

Table 2 Relative risk of adverse outcomes for clinical trials included in the meta-analysis

Adverse outcome (grade ≥ 3)	Trials (n)	No of patients (n)		Incidence, % (95%)		I^2	Relative risk (95%)	P-value
		Bevacizumab, events/total	Controls, events/total	Bevacizumab	Controls			
ATEs	4	32/1,079	16/877	2.6 (0.8%–7.9%)	1.0 (0.2%–5.6%)	78.3	2.83 (0.32–25.45)	0.35
VTEs	7	58/1,919	30/1,470	1.6 (0.5%–4.5%)	1.8 (0.6%–5.6%)	14.0	0.98 (0.64–1.51)	0.92
GI perforation	2	2/799	2/461	0.3 (0.1%–1.5%)	0.6 (0.2%–1.9%)	30.9	0.60 (0.09–4.10)	0.60
Hypertension	8	162/1,870	22/1,428	8.2 (3.5%–17.8%)	1.7 (0.7%–4.2%)	0	5.34 (3.49–8.16)	<0.001
Proteinuria	6	32/1,491	0/1,083	2.5 (1.2%–5.3%)	0	0	7.55 (2.26–25.22)	0.001
Hemorrhagic events	9	72/2,051	17/1,607	3.6 (2.5%–5.0%)	1.4 (0.9%–2.2%)	0	2.61 (1.57–4.35)	<0.001
Fatal adverse events	8	89/1,977	51/1,530	4.6 (3.1%–6.7%)	2.5 (1.2%–5.2%)	43.9	1.21 (0.85–1.73)	0.29

Note: $I^2 \geq 50\%$ suggests high heterogeneity across studies.

Abbreviations: ATEs, arterial thromboembolic events; VTEs, venous thromboembolic events; GI, gastrointestinal.

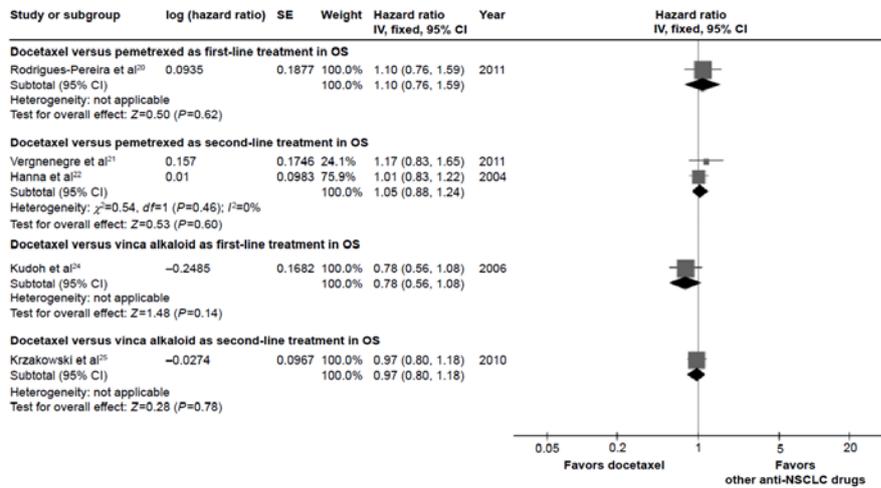
Summary RRs showed a statistically significant bevacizumab-associated increased risk in three of the adverse outcomes studied: proteinuria (RR =7.55), hypertension (RR =5.34), and hemorrhagic events (RR =2.61). No statistically significant differences were found for gastrointestinal perforation ($P=0.60$), arterial and venous thromboembolic events ($P=0.35$ and $P=0.92$, respectively), or fatal events ($P=0.29$).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

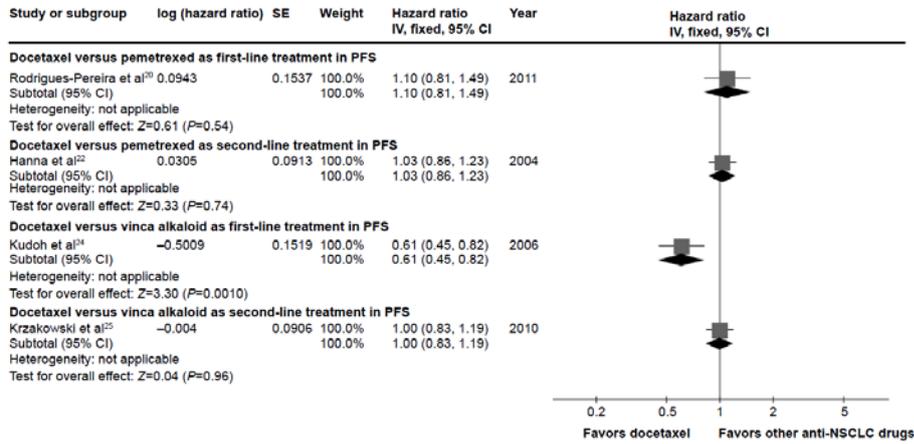
The addition of bevacizumab to therapy in advanced NSCLC did significantly increase the risk of proteinuria, hypertension, and hemorrhagic events but not arterial/venous thromboembolic events, gastrointestinal perforation, or fatal adverse events.

	<p>5. Kommentar zum Review</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine der eingeschlossenen Primärstudien untersuchte Patienten in der 2. Linie, alle anderen bezogen sich auf die 1. Linie. • Der EGFR- oder ALK-Mutationsstatus der Patienten ist nicht untersucht/ dargestellt. 																																																																																																											
<p>He X et al., 2015 [11].</p> <p>Efficacy and safety of docetaxel for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of Phase III randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Several clinical trials have performed risk–benefit analyses comparing docetaxel and pemetrexed or docetaxel and vinca alkaloid, but the efficacy and safety remain uncertain. The aim was to conduct a meta-analysis to compare the efficacy and safety of docetaxel and pemetrexed or docetaxel and vinca alkaloid for non-small-cell lung cancer.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC</p> <p>Intervention: docetaxel</p> <p>Komparator: pemetrexed or vinca alkaloid</p> <p>Endpunkte: overall response rate (ORR), median survival time, progression-free survival (PFS), disease control rate, and toxicities</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 24.1.2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (2080)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scoring system</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Table 1 Characteristics of the seven eligible Phase III randomized trials in this meta-analysis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Study region</th> <th>Intervention</th> <th>Number</th> <th>Median age (years)</th> <th>Male (%)</th> <th>Stage</th> <th>Outcome</th> <th>Jadad score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Rodrigues-Pereira et al²⁰</td> <td rowspan="2">Argentina</td> <td>Doc (75 mg/m²) + Carb</td> <td>105</td> <td>58.9</td> <td>47.6</td> <td rowspan="2">Stage IIIB/IV</td> <td>SWT, OS,</td> <td rowspan="2">3</td> </tr> <tr> <td>Pem (500 mg/m²) + Carb</td> <td>106</td> <td>60.1</td> <td>60.4</td> <td>PFS</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Karampeazis et al²¹</td> <td rowspan="2">Greece</td> <td>Doc (38 mg/m²)</td> <td>66</td> <td>75.5</td> <td>92.4</td> <td rowspan="2">Stage IIIB/IV</td> <td>OS, ORR,</td> <td rowspan="2">4</td> </tr> <tr> <td>Vin (25 mg/m²)</td> <td>64</td> <td>77</td> <td>93.8</td> <td>TTP, ToxI</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Vergnenegre et al²¹</td> <td rowspan="2">France</td> <td>Doc (75 mg/m²)</td> <td>75</td> <td>64</td> <td>85.3</td> <td rowspan="2">Stage IIIB/IV</td> <td>OS, PFS,</td> <td rowspan="2">3</td> </tr> <tr> <td>Pem (500 mg/m²)</td> <td>75</td> <td>62</td> <td>82.7</td> <td>ORR, ToxI</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Krzakowski et al²⁵</td> <td rowspan="2">France</td> <td>Doc (75 mg/m²)</td> <td>275</td> <td>60</td> <td>75.3</td> <td rowspan="2">Stage III/IV</td> <td>PFS, ORR,</td> <td rowspan="2">4</td> </tr> <tr> <td>Vfl (320 mg/m²)</td> <td>262</td> <td>61.9</td> <td>75</td> <td>OS</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Kudoh et al²⁴</td> <td rowspan="2">Japan</td> <td>Doc (60 mg/m²)</td> <td>88</td> <td>76</td> <td>77.5</td> <td rowspan="2">Stage IIIB/IV</td> <td>OS, PFS,</td> <td rowspan="2">3</td> </tr> <tr> <td>Vin (25 mg/m²)</td> <td>91</td> <td>76</td> <td>74.7</td> <td>ORR, ToxI</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Hanna et al²²</td> <td rowspan="2">United States</td> <td>Doc (75 mg/m²)</td> <td>288</td> <td>57</td> <td>75.3</td> <td rowspan="2">Stage III/IV</td> <td>OS, PFS,</td> <td rowspan="2">3</td> </tr> <tr> <td>Pem (500 mg/m²)</td> <td>283</td> <td>59</td> <td>68.6</td> <td>ORR, ToxI</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Kubota et al²⁶</td> <td rowspan="2">Japan</td> <td>Doc (60 mg/m²) + Cis</td> <td>151</td> <td>63</td> <td>64.2</td> <td rowspan="2">Stage IV</td> <td>OS, ORR,</td> <td rowspan="2">3</td> </tr> <tr> <td>Vds (3 mg/m²) + Cis</td> <td>151</td> <td>64</td> <td>68.2</td> <td>ToxI</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: Doc, docetaxel; Carb, carboplatin; Pem, pemetrexed; Vin, vinorelbine; Vfl, vinflunine; Vds, vindesine; Cis, cisplatin; SWT, survival without grade 3 or 4 toxicity; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; ORR, overall response rate; TTP, time to tumor progression; ToxI, toxicity indexes.</p>	Study	Study region	Intervention	Number	Median age (years)	Male (%)	Stage	Outcome	Jadad score	Rodrigues-Pereira et al ²⁰	Argentina	Doc (75 mg/m ²) + Carb	105	58.9	47.6	Stage IIIB/IV	SWT, OS,	3	Pem (500 mg/m ²) + Carb	106	60.1	60.4	PFS	Karampeazis et al ²¹	Greece	Doc (38 mg/m ²)	66	75.5	92.4	Stage IIIB/IV	OS, ORR,	4	Vin (25 mg/m ²)	64	77	93.8	TTP, ToxI	Vergnenegre et al ²¹	France	Doc (75 mg/m ²)	75	64	85.3	Stage IIIB/IV	OS, PFS,	3	Pem (500 mg/m ²)	75	62	82.7	ORR, ToxI	Krzakowski et al ²⁵	France	Doc (75 mg/m ²)	275	60	75.3	Stage III/IV	PFS, ORR,	4	Vfl (320 mg/m ²)	262	61.9	75	OS	Kudoh et al ²⁴	Japan	Doc (60 mg/m ²)	88	76	77.5	Stage IIIB/IV	OS, PFS,	3	Vin (25 mg/m ²)	91	76	74.7	ORR, ToxI	Hanna et al ²²	United States	Doc (75 mg/m ²)	288	57	75.3	Stage III/IV	OS, PFS,	3	Pem (500 mg/m ²)	283	59	68.6	ORR, ToxI	Kubota et al ²⁶	Japan	Doc (60 mg/m ²) + Cis	151	63	64.2	Stage IV	OS, ORR,	3	Vds (3 mg/m ²) + Cis	151	64	68.2	ToxI
Study	Study region	Intervention	Number	Median age (years)	Male (%)	Stage	Outcome	Jadad score																																																																																																				
Rodrigues-Pereira et al ²⁰	Argentina	Doc (75 mg/m ²) + Carb	105	58.9	47.6	Stage IIIB/IV	SWT, OS,	3																																																																																																				
		Pem (500 mg/m ²) + Carb	106	60.1	60.4		PFS																																																																																																					
Karampeazis et al ²¹	Greece	Doc (38 mg/m ²)	66	75.5	92.4	Stage IIIB/IV	OS, ORR,	4																																																																																																				
		Vin (25 mg/m ²)	64	77	93.8		TTP, ToxI																																																																																																					
Vergnenegre et al ²¹	France	Doc (75 mg/m ²)	75	64	85.3	Stage IIIB/IV	OS, PFS,	3																																																																																																				
		Pem (500 mg/m ²)	75	62	82.7		ORR, ToxI																																																																																																					
Krzakowski et al ²⁵	France	Doc (75 mg/m ²)	275	60	75.3	Stage III/IV	PFS, ORR,	4																																																																																																				
		Vfl (320 mg/m ²)	262	61.9	75		OS																																																																																																					
Kudoh et al ²⁴	Japan	Doc (60 mg/m ²)	88	76	77.5	Stage IIIB/IV	OS, PFS,	3																																																																																																				
		Vin (25 mg/m ²)	91	76	74.7		ORR, ToxI																																																																																																					
Hanna et al ²²	United States	Doc (75 mg/m ²)	288	57	75.3	Stage III/IV	OS, PFS,	3																																																																																																				
		Pem (500 mg/m ²)	283	59	68.6		ORR, ToxI																																																																																																					
Kubota et al ²⁶	Japan	Doc (60 mg/m ²) + Cis	151	63	64.2	Stage IV	OS, ORR,	3																																																																																																				
		Vds (3 mg/m ²) + Cis	151	64	68.2		ToxI																																																																																																					

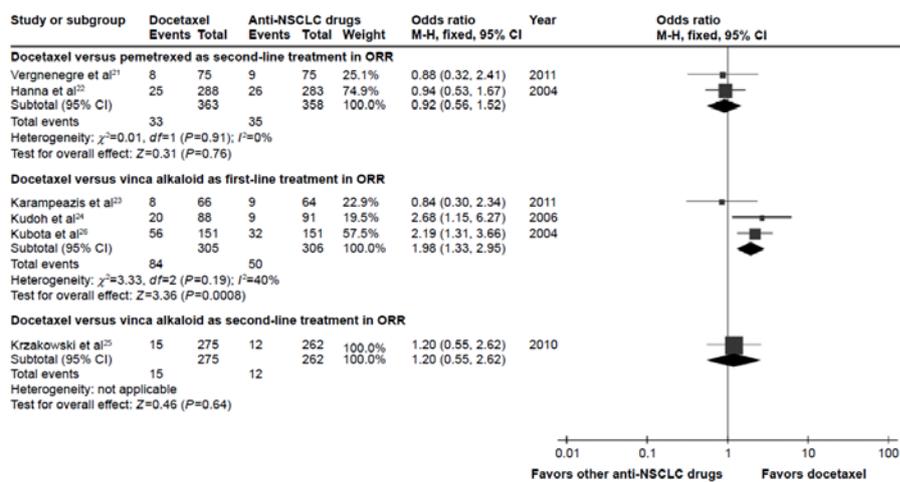
OS



PFS



ORR



AE

Table 2 Comparison of grade 3/4 toxicity between docetaxel and pemetrexed as first-line treatment

Grade 3/4 toxicity symptom	Docetaxel	Pemetrexed	OR (95% CI)	P-value
Hematologic events				
Neutropenia	68/105	35/106	3.73 (2.11, 6.59)	<0.00001
Anemia	2/105	13/106	0.14 (0.03, 0.63)	0.01
Thrombocytopenia	3/105	10/106	0.28 (0.08, 1.06)	0.06
Leukopenia	42/105	17/106	3.49 (1.82, 6.68)	0.0002
Febrile neutropenia	9/105	0/106	20.97 (1.20, 365.10)	0.04
Non-hematologic events				
Diarrhea	4/105	1/106	4.16 (0.46, 37.84)	0.21
Nausea	1/105	1/106	1.01 (0.06, 16.36)	0.99
Vomiting	0/105	1/106	0.33 (0.01, 8.28)	0.50

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

Table 4 Comparison of grade 3/4 toxicity between docetaxel and vinca alkaloid as first-line treatment

Grade 3/4 toxicity symptom	Docetaxel	Vinca alkaloid	Heterogeneity		OR (95% CI)	P-value
			P-value	I ²		
Hematologic events						
Neutropenia	165/305	171/306	0.0001	89%	0.67 (0.19, 2.32)	0.53
Anemia	18/305	44/306	0.97	0%	0.37 (0.20, 0.65)	0.0007
Thrombocytopenia	1/305	0/306	–	–	3.02 (0.12, 74.72)	0.50
Leukopenia	120/239	149/242	0.003	89%	0.71 (0.23, 2.22)	0.56
Febrile neutropenia	12/154	11/155	0.91	0%	1.14 (0.48, 2.71)	0.77
Non-hematologic events						
Diarrhea	19/305	3/306	0.83	0%	5.94 (1.88, 18.73)	0.002
Nausea	23/305	15/306	0.72	0%	1.59 (0.82, 3.10)	0.17
Vomiting	13/305	8/306	0.31	4%	1.64 (0.68, 3.97)	0.27

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

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

Xiao HQ et al., 2016 [28].

Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and meta-analysis

1. Fragestellung

To assess the efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) through a trial-level meta-analysis.

2. Methodik

Population: chemotherapy-naïve advanced nonsquamous NSCLC patients

Intervention: pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy

Komparator: platinum plus other first-line chemotherapy

Endpunkte: ORR, PFS; OS

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Literaturrecherche zwischen 1990 und 2015

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): A total of 2,551 patients with advanced nonsquamous NSCLC from 10 trials

Heterogenität: To measure overall heterogeneity across the included cohorts, we calculated the I² statistic, with I²>50% indicating high heterogeneity.

Qualitätsbewertung der Studien: Mittels Jadad scale.

3. Ergebnisdarstellung

Qualität der Studien: Four of the included trials did not mention the blinding of allocation clearly in the randomization process and thus had Jadad scores of 3.

Table 1 Baseline characteristics of ten trials included for meta-analysis

Source	Country	Chemotherapy regimen	Patients enrolled	Median age (years)	Median OS (months)	Median PFS (months)	ORR (%)
Scagliotti et al ⁸	Multicenter	Pemetrexed + cisplatin	618	NR	11.8	5.3	NR
		Gemcitabine + cisplatin	614	NR	10.4	4.7	NR
Gronberg et al ¹⁰	Multicenter	Pemetrexed + carboplatin	162	64	7.8	NR	NR
		Gemcitabine + carboplatin	167	66	7.5	NR	NR
Rodrigues-Pereira et al ²⁰	Multicenter	Pemetrexed + carboplatin	106	60.1	14.9	5.8	36
		Docetaxel + carboplatin	105	58.9	14.7	6	NR
Kim et al ¹⁴	Japan	Pemetrexed + carboplatin	49	63	24.3	7.9	51
Kawano et al ¹⁵	Japan	Pemetrexed + cisplatin	50	60	22.2	4.3	44.00
Zhang et al ²¹	People's Republic of China	Pemetrexed + platinum	105	54	16.69	NR	NR
		Gemcitabine + platinum	100	55	16.66	NR	NR
Belani et al ¹⁶	USA	Pemetrexed + cisplatin	57	59	15.9	7.1	26
Kanazawa et al ¹⁷	Japan	Pemetrexed + carboplatin	41	63	16.2	4.7	37
Yu et al ¹⁸	People's Republic of China	Pemetrexed + platinum	59	54.9	20.8	7	28
Paz-Ares et al ¹⁹	Multicenter	Pemetrexed + cisplatin	318	60	11.5	5.6	32.08

Abbreviations: OS, overall survival; PFS, progression-free survival; ORR, objective response rate; NR, not reported.

- Overall, a total of 1,565 patients with advanced nonsquamous NSCLC receiving PPC and 986 with other platinum-based doublet chemotherapy were included; the pooled median PFS and OS were 5.7 and 16.05 months, respectively.
- A total of 680 patients from seven trials receiving PPC as first-line chemotherapy were included for ORR analysis. The pooled overall response rate was 37.8% (95% CI: 31.7%–44.3%). There was significant heterogeneity between the trials ($I^2=56.9%$, $P=0.031$), and the pooled overall response was performed using a random-effects model.

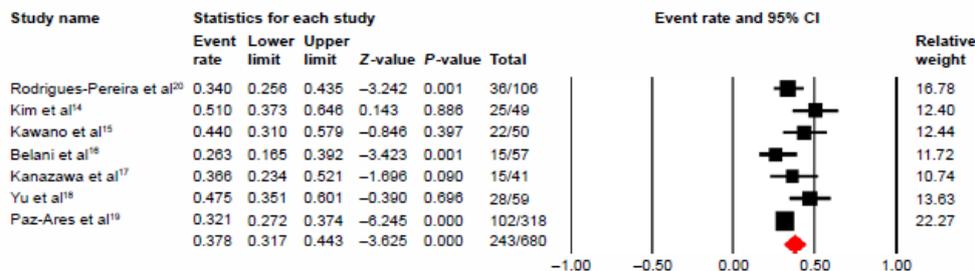
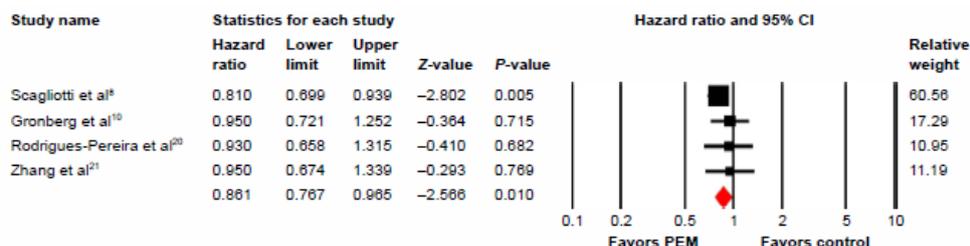


Figure 2 Random-effects model of ORR (95% CI) for pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy.

Abbreviations: CI, confidence interval; ORR, objective response rate.

- All of the four RCTs reported OS data. The pooled results demonstrated that PPC significantly improved OS in comparison with other platinum-based doublet chemotherapy treatments (0.86, 95% CI: 0.77–0.97, $P=0.01$) using a fixed-effects model ($I^2=0%$, $P=0.65$).



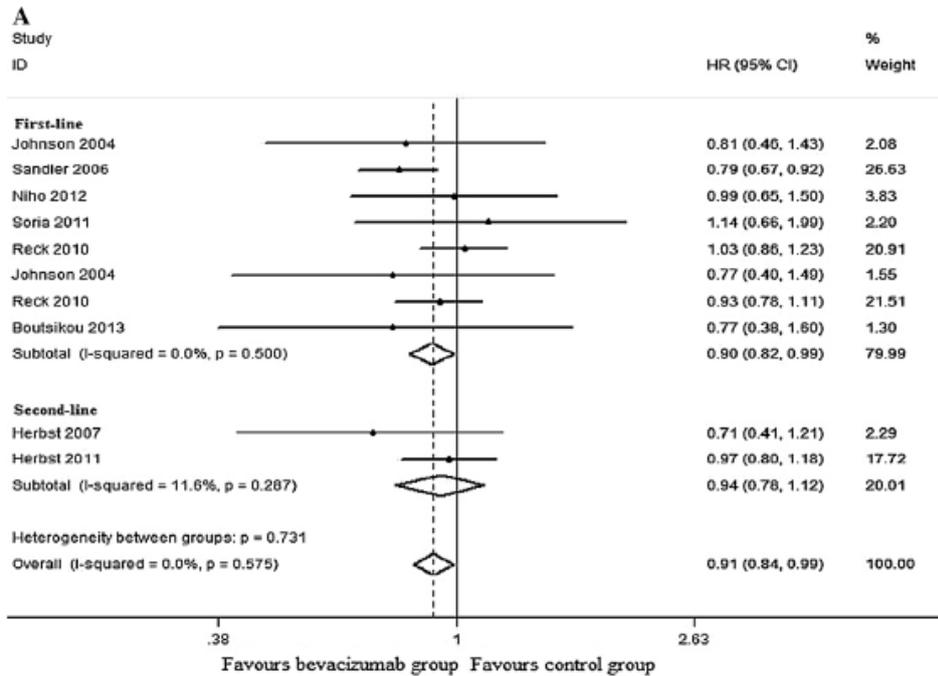
	<p>Figure 3 Fixed-effects model of HR (95% CI) of OS associated with PEM plus platinum versus other platinum-based chemotherapy.</p> <p>Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PEM, pemetrexed.</p> <ul style="list-style-type: none"> Two of four RCTs reported PFS data. The pooled hazard ratio for PFS demonstrated that PPC tends to improve PFS by giving HR 0.90(not significant), compared with other platinum-based doublet chemotherapy in advanced nonsquamous NSCLC patients. There was no significant heterogeneity between trials ($I^2=0\%$, $P=0.95$), and the pooled HR for PFS was performed by using fixed-effects model. <p>4. Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> In conclusion, pemetrexed plus platinum doublet regimen is an efficacious treatment for advanced nonsquamous NSCLC patients. Our findings support the use of pemetrexed plus platinum doublet regimens as first-line treatment in advanced nonsquamous NSCLC patients because of its potential survival benefits. Further investigation of this regimen as first-line treatment in nonsquamous NSCLC patients is still warranted. <p>5. Kommentar zum Review:</p> <ul style="list-style-type: none"> Der Mutationsstatus der Patienten in beiden Publikationen ist nicht dargestellt. Es ist daher nicht bekannt ob und in welchem Umfang Patienten mit einer EGFR oder ALK positive Mutation in den zugrunde liegenden Studien eingeschlossen wurden.
<p>Sun L et al., 2015 [25].</p> <p>Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic</p>	<p>1. Fragestellung:</p> <p>To evaluate the efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC)</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced stage IIIB/IV or recurrent NSCLC with ECOG performance status of 0–2 or Karnofsky performance score 60</p> <p>Intervention: chemotherapy or EGFR-TKIs plus bevacizumab; first-line or secondline treatment</p> <p>Komparator: chemotherapy or EGFR-TKIs; first-line or secondline treatment</p> <p>Endpunkte: PFS, OS, ORR, AE grade ≥ 3</p> <p>Suchzeitraum: bis 1.Oktober 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 RCTs (n= 3547); 7 RCTs first-line (n=2,528)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration risk of bias tool und Publikationsbias</p>

<p>review and meta-analysis</p> <p><u>Siehe auch:</u> Sheng M et al., 2016 [23].</p> <p>Targeted drugs for unselected patients with advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis</p>	<p>Heterogenitätsuntersuchungen: Cochran Q statistic and inconsistency index (I² statistic). If the P value was <0.10, I²>50 % or the Q statistic indicated significant heterogeneity, the reason for the heterogeneity was examined using the random-effects model (DerSimonian–Laird method). Otherwise, the fixed-effects model (Mantel–Haenszel method) was used.</p>																																																																									
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Among these studies, there were seven first-line studies including 2,528 cases and two second-line studies including 756 cases; two studies compared the combination of bevacizumab and EGFR-TKIs with EGFR-TKIs alone, and seven compared combination treatment with bevacizumab and chemotherapy to chemotherapy alone.</p> <p>Characteristics of the included studies:</p> <table border="1" data-bbox="405 707 1347 1447"> <thead> <tr> <th>Trials</th> <th>Treatment arms</th> <th>Cases</th> <th>Endpoints</th> <th>Histologies</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Johnson [23]</td> <td>PCb</td> <td>32</td> <td rowspan="3">TTP/OR</td> <td rowspan="3">Ade., LCC, SCC, other</td> </tr> <tr> <td>PCb + Bev 7.5 mg/kg</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>PCb + Bev 15 mg/kg</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Sandler [3]</td> <td>PCb</td> <td>433</td> <td rowspan="2">OS/PFS/OR</td> <td rowspan="2">Ade., LCC, BAC, other</td> </tr> <tr> <td>PCb + Bev 15 mg/kg</td> <td>417</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Reck [4]</td> <td>GCis</td> <td>347</td> <td rowspan="3">OS/PFS/OR</td> <td rowspan="3">Ade., LCC, other</td> </tr> <tr> <td>GCis + Bev 7.5 mg/kg</td> <td>345</td> </tr> <tr> <td>GCis + Bev 15 mg/kg</td> <td>351</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Soria [24]</td> <td>PCb</td> <td>41</td> <td rowspan="2">OS/PFS/OR</td> <td rowspan="2">Ade., BAC, LCC, other</td> </tr> <tr> <td>PCb + Bev 15 mg/kg</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Niho [25]</td> <td>PCb</td> <td>59</td> <td rowspan="2">OS/PFS/OR</td> <td rowspan="2">Ade., LCC, other</td> </tr> <tr> <td>PCb + Bev 15 mg/kg</td> <td>121</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Boutsikou [26]</td> <td>DCb</td> <td>61</td> <td rowspan="2">OS/PFS/OR</td> <td rowspan="2">Ade., LCC</td> </tr> <tr> <td>DCb + Bev 7.5 mg/kg</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Seto [8]</td> <td>Erl</td> <td>77</td> <td rowspan="2">PFS/ORR</td> <td rowspan="2">Ade.</td> </tr> <tr> <td>Erl + Bev 15 mg/kg</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Herbst [9]</td> <td>CT</td> <td>41</td> <td rowspan="3">PFS/OS</td> <td rowspan="3">LCC, Ade., other</td> </tr> <tr> <td>CT + Bev 15 mg/kg</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>Erl + Bev 15 mg/kg</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Herbst [7]</td> <td>Erl</td> <td>317</td> <td rowspan="2">PFS/OS/ORR</td> <td rowspan="2">Ade., LCC, SCC, other</td> </tr> <tr> <td>Erl + Bev 15 mg/kg</td> <td>319</td> </tr> </tbody> </table> <p>PCb paclitaxel-carboplatin, GCis gemcitabine-cisplatin, DCb docetaxel-carboplatin, Bev bevacizumab, Erl erlotinib, CT chemotherapy with docetaxel or pemetrexed, Ade. adenocarcinoma, LCC large cell carcinoma, SCC squamous cell carcinoma, BAC bronchioloalveolar carcinoma</p> <p>Kein Publikationsbias</p> <p>There was slight heterogeneity in the pooled analysis of ORR between different treatment protocols and different lines, and a random-effects model was used for final analysis. There was no significant heterogeneity in the analysis of other indexes, and a fixed-effects model was used.</p> <p><u>Unterscheidung nach Therapielinie:</u></p> <p>Forest plots comparing bevacizumab combined with chemotherapy or TKI to chemotherapy or TKI alone in first- and second-line treatments. The Chi-squared</p>	Trials	Treatment arms	Cases	Endpoints	Histologies	Johnson [23]	PCb	32	TTP/OR	Ade., LCC, SCC, other	PCb + Bev 7.5 mg/kg	32	PCb + Bev 15 mg/kg	35	Sandler [3]	PCb	433	OS/PFS/OR	Ade., LCC, BAC, other	PCb + Bev 15 mg/kg	417	Reck [4]	GCis	347	OS/PFS/OR	Ade., LCC, other	GCis + Bev 7.5 mg/kg	345	GCis + Bev 15 mg/kg	351	Soria [24]	PCb	41	OS/PFS/OR	Ade., BAC, LCC, other	PCb + Bev 15 mg/kg	44	Niho [25]	PCb	59	OS/PFS/OR	Ade., LCC, other	PCb + Bev 15 mg/kg	121	Boutsikou [26]	DCb	61	OS/PFS/OR	Ade., LCC	DCb + Bev 7.5 mg/kg	56	Seto [8]	Erl	77	PFS/ORR	Ade.	Erl + Bev 15 mg/kg	77	Herbst [9]	CT	41	PFS/OS	LCC, Ade., other	CT + Bev 15 mg/kg	40	Erl + Bev 15 mg/kg	39	Herbst [7]	Erl	317	PFS/OS/ORR	Ade., LCC, SCC, other	Erl + Bev 15 mg/kg
Trials	Treatment arms	Cases	Endpoints	Histologies																																																																						
Johnson [23]	PCb	32	TTP/OR	Ade., LCC, SCC, other																																																																						
	PCb + Bev 7.5 mg/kg	32																																																																								
	PCb + Bev 15 mg/kg	35																																																																								
Sandler [3]	PCb	433	OS/PFS/OR	Ade., LCC, BAC, other																																																																						
	PCb + Bev 15 mg/kg	417																																																																								
Reck [4]	GCis	347	OS/PFS/OR	Ade., LCC, other																																																																						
	GCis + Bev 7.5 mg/kg	345																																																																								
	GCis + Bev 15 mg/kg	351																																																																								
Soria [24]	PCb	41	OS/PFS/OR	Ade., BAC, LCC, other																																																																						
	PCb + Bev 15 mg/kg	44																																																																								
Niho [25]	PCb	59	OS/PFS/OR	Ade., LCC, other																																																																						
	PCb + Bev 15 mg/kg	121																																																																								
Boutsikou [26]	DCb	61	OS/PFS/OR	Ade., LCC																																																																						
	DCb + Bev 7.5 mg/kg	56																																																																								
Seto [8]	Erl	77	PFS/ORR	Ade.																																																																						
	Erl + Bev 15 mg/kg	77																																																																								
Herbst [9]	CT	41	PFS/OS	LCC, Ade., other																																																																						
	CT + Bev 15 mg/kg	40																																																																								
	Erl + Bev 15 mg/kg	39																																																																								
Herbst [7]	Erl	317	PFS/OS/ORR	Ade., LCC, SCC, other																																																																						
	Erl + Bev 15 mg/kg	319																																																																								

test showed no significant heterogeneity between the trials. The fixed-effects model was used

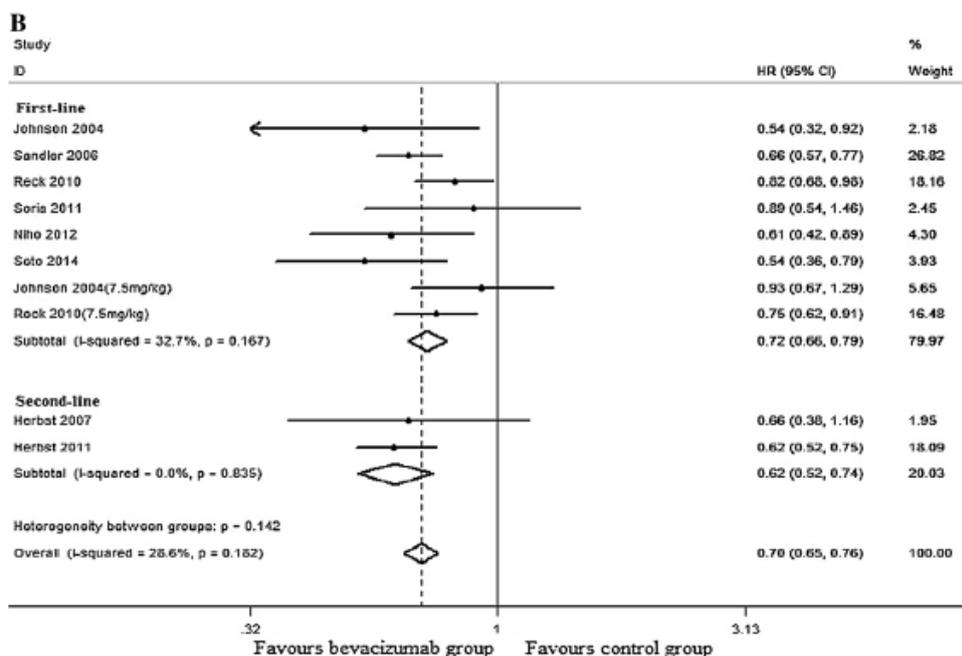
HR for OS:

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



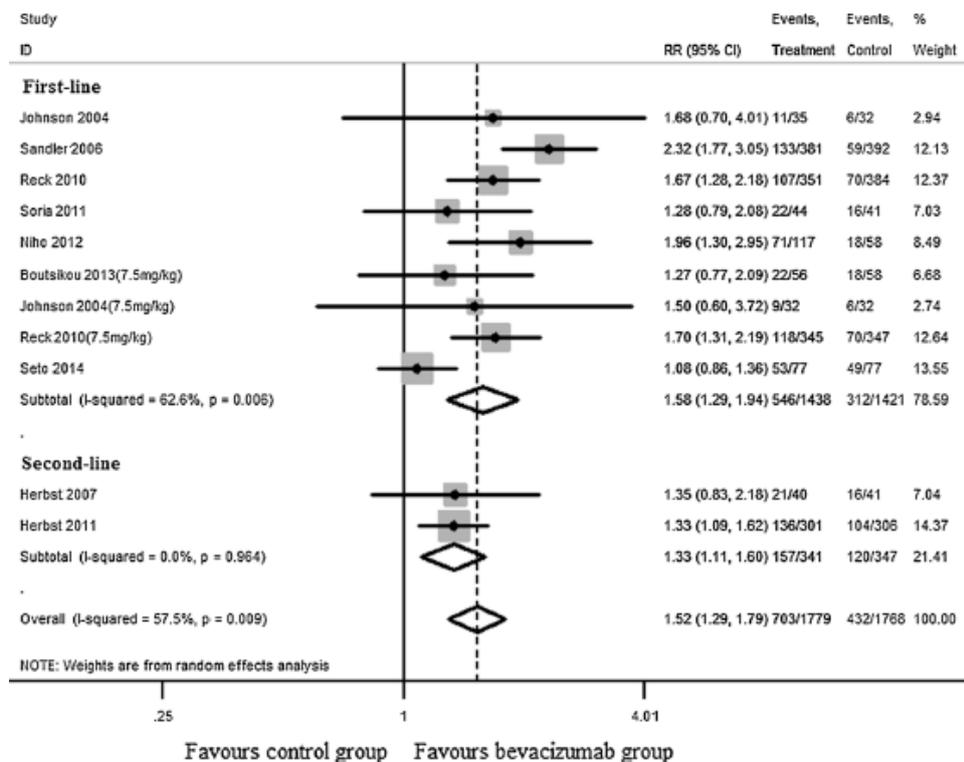
HR for PFS

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



RR for ORR

stat. signifikanter Vorteil für die Kombination mit Bevacizumab in der Erstlinie (RR 1.58, 95 % CI 1.28–1.95, $P < 0.001$).



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren: The addition of bevacizumab to chemotherapy or erlotinib can significantly improve PFS and ORR in the first- and second-line treatment of advanced NSCLC, with an acceptable and tolerated risk of bleeding events, hypertension, proteinuria, and rash. Bevacizumab plus chemotherapy can also provide an OS benefit

5. Kommentar zum Review

- Aufgrund des vorliegenden Anwendungsgebietes sind nur die Auswertungen der First-Line von Relevanz
- In die Auswertungen zu den Endpunkten PFS, RR, für die First-Line Behandlung ging mit der Studie von Seto 2014 eine Kombination von Erlotinib in die Auswertung mit ein.
- Bevacizumab plus Chemotherapie vs Chemotherapie wurde im Rahmen einer Netzwerkmetaanalyse ebenfalls von **Sheng et al. 2016** untersucht. Dabei untersuchten die Autoren ORR sowie safety, schlossen jedoch nur fünf von sechs der in **Sun et al. 2015** zugrundeliegenden Studien ein. Ein Grund für diese Diskrepanz ist nicht ersichtlich. Die Schlussfolgerung war dennoch vergleichbar: In summary, our study suggested that the use of bevacizumab in combination with chemotherapy in the treatment of unselected patients with advanced NSCLC may offer a greater ORR

1. Fragestellung

Mörth C et al., 2014 [17].

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

Siehe auch:
Luo L et al., 2015 [15].

The purpose of this study was to compare the efficacy and tolerability of first-line treatment with combination versus single agent chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and performance status (PS) 2

2. Methodik

Population: advanced NCSLC mit PS 2

Intervention: combination chemotherapy

Komparator: single agent chemotherapy

Endpunkte: OS, PFS, ORR

Suchzeitraum: Bis 07/2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 (1114)

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane's risk of bias tool; Publication bias was assessed with the construction of contour enhanced funnel plots.

Heterogenitätsuntersuchungen: I²

3. Ergebnisdarstellung

MÖRTH et al.

Table 1
Characteristics of eligible trials.

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

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

no statistical heterogeneity was observed

OS (11 Studien, 1114 Patienten):

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

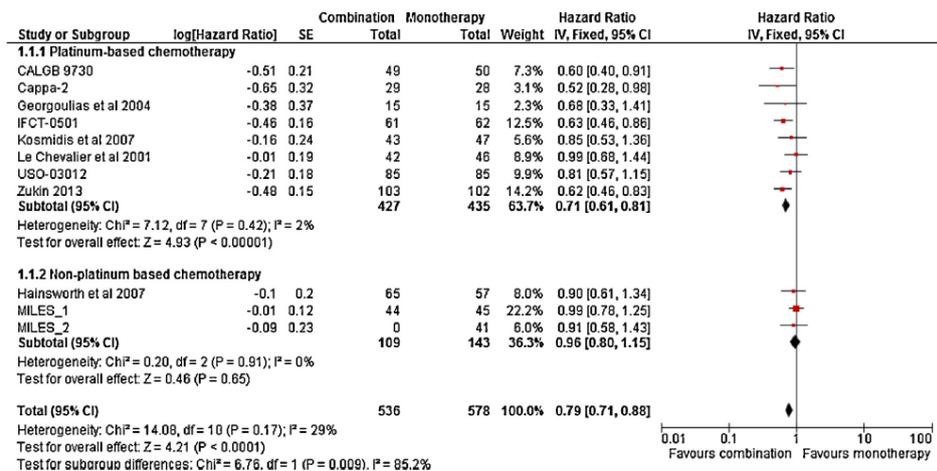


Fig. 2. Forest plot for overall survival (with subgroup analysis based on the administration of platinum-based or non-platinum based chemotherapy in combination arms). The size of the squares indicates the weight of the study. Error bars represent 95% confidence intervals (CIs). The diamond indicates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

PFS (5 Studien, 522 Patienten)

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

ORR (8 Studien, 822 Patienten)

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

grades III and IV toxicity (4 Studien)

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

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

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

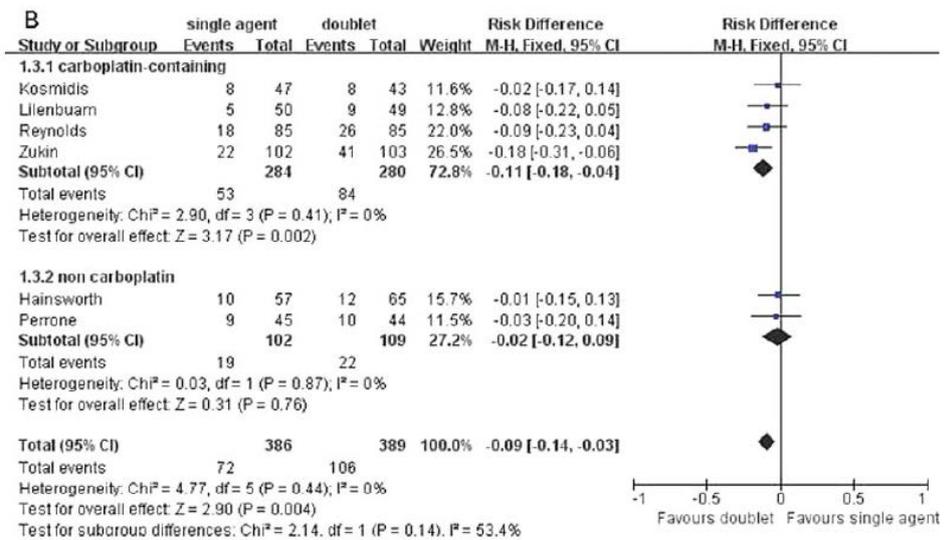
Abbreviations: No: number; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

Luo et al.

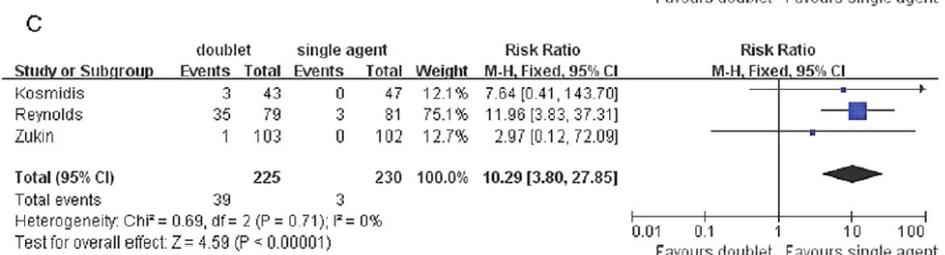
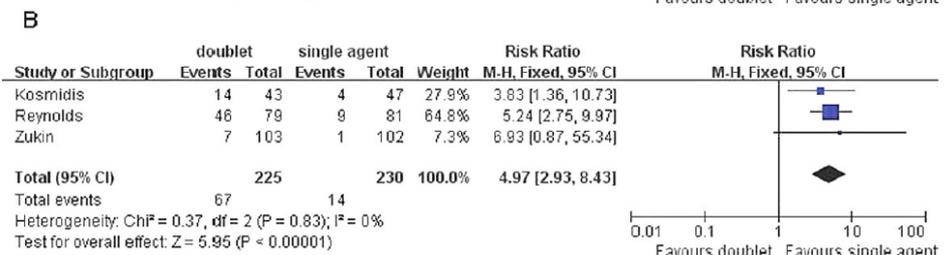
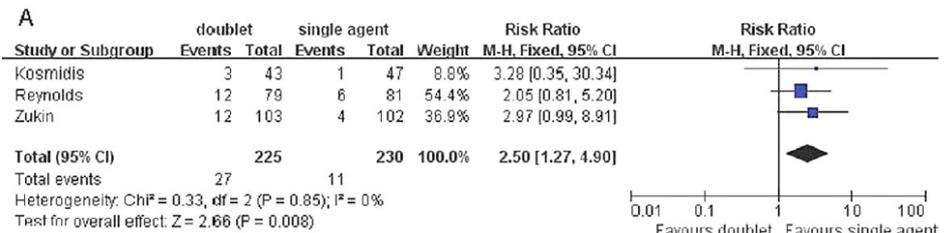
Mortalität:

Für OS vergleichbare Ergebnisse wie Mörth et al.

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



Toxizität:



4. Fazit der Autoren

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

	<p>This meta-analysis provides evidence supporting the use of combination chemotherapy in patients with NSCLC and PS 2. However, the patients should be informed about the higher risk for toxicity with the combination chemotherapy and the final treatment strategy should be individualized</p> <p>Luo et al.: In conclusion, the results from our meta-analysis imply that carboplatin-containing doublet chemotherapy may well be superior to non-carboplatin containing treatment. Additional prospective clinical trials are warranted to evaluate treatment combinations.</p> <p>5. Kommentar zum Review</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Ergebnisse von Luo et al. sind mit den Ergebnissen von Mörth et al. vergleichbar. Alle in Luo eingeschlossenen Studien (insgesamt 6) wurden auch in Mörth eingeschlossen, jedoch wurden in Mörth noch 6 weitere Studien eingeschlossen. Diese Diskrepanz lässt sich weder durch den Suchzeitraum noch durch andere Parameter erklären. Luo fand, ohne dies explizit in den Ein- und Ausschlussgründen zu nennen, ausschließlich Studien zu Carboplatin, während bei Mörth auch Studien zu Cisplatin eingeschlossen wurden. Luo untersuchte neben OS auch Ansprechen und die 1-Jahres Überlebensrate. Der Mutationsstatus der Patienten in den beiden Publikationen ist nicht dargestellt. Es ist daher nicht bekannt ob und in welchem Umfang Patienten mit einer EGFR oder ALK positive Mutation in den zugrunde liegenden Studien eingeschlossen wurden.
<p>Shen G et al., 2014 [22].</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</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the VC and DC regimens in the first-line treatment of advanced NSCLC.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: 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 $\geq 80\%$.</p> <p>Intervention: cisplatin plus vinorelbine (VC)</p> <p>Komparator: cisplatin plus docetaxel (DC)</p> <p>Endpunkt: 1- and 2-year survival rate, ORR, Toxicity</p> <p>Suchzeitraum: Bis Mai 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten: 9 RCTs mit 1886 Patienten</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jaded Score</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: The heterogeneity of the studies was also assessed and $P < 0.1$ was defined as heterogenous. If the test indicated heterogeneity across studies, the random effects model (Der Simonian and</p>

Laird) was selected. Otherwise, we used the fixed effects model (Mantel-Haenszel) to analyze two treatment groups.

3. Ergebnisdarstellung

7 trials were phase II and the remaining were phase III RCTs. Randomization was stated in all trials; however, only 5 described the detailed methods of randomization. None of the trials were double-blind and all trials reported withdrawals and drop-outs. Overall, 1,886 patients were randomized to receive VC or DC chemotherapy (950 and 936 patients, respectively)

Table I. Baseline characteristics of the 9 trials comparing VC with DC in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer.

Patient no.	Treatment regimen	Mean age (years)	Disease stage (%IIIb/IV)	Quality scores	Year (refs.)
404	Vin 25 mg/m ² d1, 8, 15 and 22 + cispl 100 mg/m ² d1*	61	33/67	3	2003 (11)
408	Doc 75 mg/m ² d1 + cispl 75 mg/m ² d1	61	33/67		
118	Vin 30 mg/m ² d1, 8 + cispl 100 mg/m ² d1	57	0/100	3	2005 (15)
115	Doc 75 mg/m ² d1 + cispl 100 mg/m ² d1	58	0/100		
33	Vin 25 mg/m ² d1, 8 + cispl 20 mg/m ² d1-3	56	46/54	2	2006 (16)
26	Doc 37.5 mg/m ² d1, 8 + cispl 20 mg/m ² d1-3	55	27/73		
48	Vin 25 mg/m ² d1, 8 + cispl 60 mg/m ² d1	65	17/83	3	2007 (17)
46	Doc 160 mg/m ² d1 + cispl 60 mg/m ² d1	60	20/80		
45	Vin 30 mg/m ² d1, 8 + cispl 25 mg/m ² d1-3	51	58/42	3	2007 (18)
42	Doc 75 mg/m ² d1 + cispl 30 mg/m ² d1-3	47	60/40		
33	Vin 25 mg/m ² d1, 8 + cispl 75 mg/m ² d1	-	55/45	2	2007 (19)
34	Doc 75 mg/m ² d1 + cispl 75 mg/m ² d1	-	59/41		
35	Vin 25 mg/m ² d1, 8 + cispl 27 mg/m ² d1-3	62	63/37	2	2007 (20)
32	Doc 37.5 mg/m ² d1, 8 + cispl 27 mg/m ² d1-3	61	63/37		
190	Vin 30 mg/m ² d1, 8 + cispl 27 mg/m ² d1-3	59	20/80	3	2009 (21)
191	Doc 75 mg/m ² d1 + cispl 75 mg/m ² d1	62	15/85		
44	Vin 30 mg/m ² d1, 8 + cispl 80 mg/m ² d1	62	20/80	2	2009 (22)
42	Doc 75 mg/m ² d1 + cispl 75 mg/m ² d1	61	19/81		

*28 days per cycle; the remaining, 21 days per cycle. Vin, vinorelbine; doc, docetaxel; cispl, cisplatin; VC, vinorelbine plus cisplatin; DC, docetaxel plus cisplatin; yrs, years; d, day; iv, intravenous.

ORR (9 RTCs):

The intention-to-treat analysis demonstrated that the overall response rate of the VC group was 28.11% and that of the DC group was 33.65%. The patients receiving DC therapy exhibited a significantly higher response rate (RR=0.83, 95% CI: 0.73-0.95 and P<0.05). There was no heterogeneity between the compared groups ($\chi^2=5.71$; P=0.68; I²=0%).

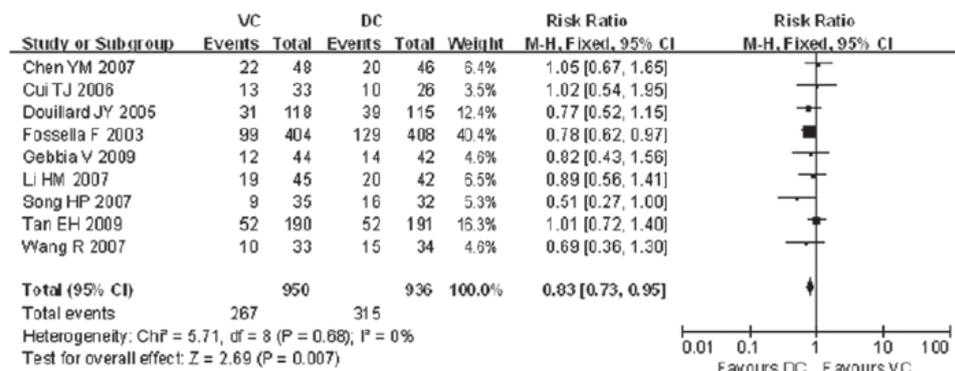


Figure 1. The overall response rate analysis of vinorelbine plus cisplatin (VC) or docetaxel plus cisplatin (DC) for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). The fixed effects model was applied. Relative risk (RR) ratio and 95% confidence interval (CI) for each study are also plotted on the graph.

1- and 2-year survival rate (7 RTCs):

The 1-year survival rates of the VC and DC group were comparable (RR=0.90, 95% CI: 0.81-1.01 and P=0.07) and there was no heterogeneity ($\chi^2=2.08$; P=0.91; I²=0%). Furthermore, as shown in, patients treated with the DC regimen benefited from a significant reduction in the risk of mortality within the first 2 years (RR=0.65, 95% CI: 0.50-0.84 and P=0.001), as shown in the 2-year survival analysis of 4 trials.

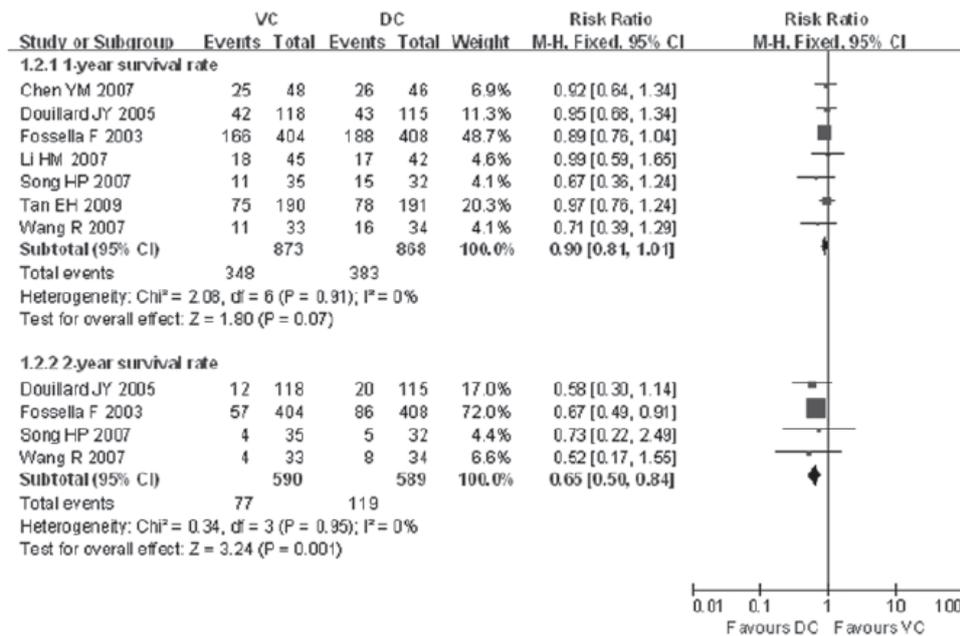


Figure 2. The 1-and 2-year survival analysis of vinorelbine plus cisplatin (VC) or docetaxel plus cisplatin (DC) for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). The fixed effects model was applied. Relative risk (RR) ratio and 95% confidence interval (CI) for each study are also plotted on the graph.

Toxicity (9 RTCs)

The adverse effects of chemotherapy were described as number of cases experiencing grade 3/4 toxicity. The most frequently reported toxicities included leucopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anemia, nausea and vomiting and diarrhea. VC chemotherapy was more frequently associated with grade 3/4 leucopenia, anemia and vomiting (OR=1.26, 95% CI: 1.02-1.54 and P<0.05; OR=3.40; 95% CI: 2.42-4.76 and P<0.05; and OR=1.58, 95% CI: 1.14-2.20 and P<0.05, respectively), whereas patients receiving DC chemotherapy were more prone to grade 3/4 diarrhea (OR=0.31, 95% CI: 0.18-0.55 and P<0.0001). However, the incidence of neutropenia, thrombocytopenia and nausea were not significantly different between the two groups (OR=1.46, 95% CI: 0.93-2.29 and P=0.10; OR=1.69, 95% CI: 0.97-2.96 and P=0.06; and OR=0.94; 95% CI: 0.37-2.38 and P=0.90, respectively).

Toxicity	Np. of studies	No. of cases		Test of homogeneity			
		VC	DC	I ² (%)	P-value	OR (95% CI)	P-value
		Leucopenia	8	338/822	298/817	21	0.26
Neutropenia	6	561/829	524/830	65	0.01	1.46 (0.93, 2.29) ^b	0.10
Thrombocytopenia	8	33/907	19/898	0	0.88	1.69 (0.97, 2.96) ^a	0.06
Anemia	6	146/686	51/683	48	0.09	3.40 (2.42, 4.76) ^a	<0.0001
Nausea	4	88/752	72/758	77	0.004	0.94 (0.37, 2.38) ^b	0.90
Vomiting	6	99/831	66/832	47	0.10	1.58 (1.14, 2.20) ^a	0.006
Diarrhea	6	15/829	49/826	0	0.71	0.31 (0.18, 0.55) ^a	<0.0001

^aFixed effects model. ^bRandom effects model. VC, vinorelbine plus cisplatin ; DC, docetaxel plus cisplatin; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

We observed that patients receiving DC therapy exhibited higher response and 2-year survival rates compared to those who received VC therapy; however there was no significant difference in the 1-year survival rate between the VC and DC groups. Since second-line treatment may affect survival, the unbalanced post-study treatment may have had an impact on the survival analysis of our study.

In conclusion, this meta-analysis revealed that DC therapy exhibited a marginally better response rate and 2-year survival rate and a milder toxicity profile compared to VC. Therefore, the former may be the better choice for patients with advanced NSCLC. However, these results need to be interpreted with caution, as the outcome of these meta-analyses on the basis of summary data derived from the literature may be affected by several biases.

5. Kommentar zum Review

Der Mutationsstatus der Patienten in den beiden Publikationen ist nicht dargestellt. Es ist daher nicht bekannt ob und in welchem Umfang Patienten mit einer EGFR oder ALK positive Mutation in den zugrunde liegenden Studien eingeschlossen wurden.

Wang S et al., 2015 [26]
Meta-analysis comparing doublet and single cytotoxic agent therapy as first-line treatment in elderly patients with advanced nonsmall-cell lung cancer

1. Fragestellung
To perform a systematic review and meta-analysis comparing doublet versus single agent therapy in elderly patients with advanced nonsmall-cell lung cancer (NSCLC).

2. Methodik

Population: Patients diagnosed with advanced NSCLC that was previously untreated (involving patients aged >65 years)

Interventionen / Komparator: comparisons between doublets and single agents as first-line treatment, using **a third-generation cytotoxic drug**

Endpunkte: OS, TTP, ORR, Toxicity

Suchzeitraum: PubMed and Cochrane databases, and American Society of Clinical Oncology, World Congress of Lung Cancer, and European Society of Medical Oncology abstracts were searched to September 2012

<p>Siehe auch: Xu et al. 2013 [29]</p>	<p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 studies (13 randomized trials; n=2782)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualität der Studien:</u> 7 Studien hatten einen Jadad Score von 3; 2 Studien hatten einen Jadad Score von 2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doublet therapy was associated with significantly increased OS (hazard ratio [HR] 0.89, 95% confidence interval [CI] 0.83, 0.95), 1-year SR (risk ratio [RR] 1.15, 95% CI 1.04, 1.28), and ORR (RR 1.39, 95% CI 1.39, 1.86) versus singleagents. • Chemotherapy regimen-based subgroup analyses favoured platinum-based doublet therapy for OS (RR 0.71, 95% CI 0.60, 0.84), 1-year SR (RR 1.28, 95% CI 1.11, 1.47), and ORR (RR 1.88, 95% CI 1.49, 2.38). • Race-based subgroup analyses revealed increased benefit from doublet therapy in Asian populations for ORR (RR 1.70, 95% CI 1.29, 2.23) but not increased survival benefit. • Higher incidences of grade 3/4 anaemia (RR 2.23, 95% CI 1.61, 3.09), thrombocytopenia (RR 2.47, 95% CI 1.17, 5.20), and fatigue (RR 1.36, 95% CI 1.06, 1.74) were observed with doublet versus single-agent therapy. <p>4. Fazit der Autoren: Doublet therapy was associated with significantly increased OS, 1-year SR and ORR compared with single agent therapy. Race may be considered when choosing doublet versus singleagent therapy as first-line treatment of NSCLC in elderly patients.</p> <p>5. Kommentar zum Review</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Mutationsstatus der Patienten ist nicht dargestellt. Es ist daher nicht bekannt ob und in welchem Umfang Patienten mit einer EGFR oder ALK positive Mutation in den zugrunde liegenden Studien eingeschlossen wurden.

Leitlinien

<p>Leitlinienprogramm m Onkologie, 2018 [14].</p> <p>Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)</p> <p>Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. (S3-Leitlinie; Langversion 1.0)</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: Therapieempfehlungen des Lungenkarzinoms</p>
	<p>Methodik</p> <p><u>Grundlage der Leitlinie</u></p> <p>Da im Rahmen der Aktualisierung 2013-2018 nicht die komplette Leitlinie aktualisiert werden konnte, sondern lediglich priorisierte Kapitel (siehe Kapitel 2.1) enthält diese Leitlinienversion zwei verschiedene Graduierungsschemata.</p> <p>Bei den Empfehlungen der Version 2010 kam das in Tabelle 5 aufgeführte Schema zur Anwendung. Hierbei werden vier Empfehlungsgrade (A-D) unterschieden.</p> <p>Bei den im Rahmen der Aktualisierung 2013-2018 konsentierten Empfehlungen kamen die in Tabelle 6 aufgeführten, in den OL-Leitlinien etablierten, Empfehlungsstärken zur Anwendung. Diese spiegeln sich auch in den Formulierungen der Empfehlungen wider. Erläuterungen zur Festlegung der Empfehlungsstärken können dem Leitlinienreport entnommen werden.</p> <p>Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungs-graden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [1]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 1.9) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensusstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 7 den Empfehlungen zugeordnet.</p> <p><u>LoE/GoR</u></p> <p>Ersterstellung Leitlinie (2006-2010)</p> <p>Bei der Ersterstellung Leitlinie (2006-2010) wurde für die Graduierung der Evidenz das in Tabelle 3 aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2001 verwendet. Die in den Empfehlungen aus 2010 aufgeführten Level of Evidence beziehen sich auf dieses Schema.</p>

Tabelle 3: Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (Mai 2001), übersetzte Version von Gabriele Schlömer, FR Gesundheit, Universität Hamburg

Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/ Nebenwirkungen	Prognose	Diagnose	Differential Diagnose/ Symptom Prävalenz-studie	Ökonomische - und Entscheidungsanalyse
1a	Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von Randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs))	SR (mit Homogenität [§]) der eingeschlossenen Kohortenstudien; Klinische Entscheidungsfindung (CDR [†]) validiert in verschiedenen Populationen	SR (mit Homogenität [§]) der Level 1 diagnostischen Studien; CDR [†] mit 1b Studien von verschiedenen klinischen Zentren	SR (mit Homogenität [§]) von prospektiven Kohortenstudien	SR (mit Homogenität [§]) von Level 1 ökonomischen Studien
1b	Einzelner RCT (mit engem Konfidenzintervall [‡])	Einzelne Kohortenstudie mit > 80% Nachbeobachtungsrate; CDR [†] validiert in einer einzelnen Population	Validierungs- ^{§§} Kohortenstudie mit gutem ^{†††} Referenzstandard; oder getesteter CDR [†] in einem klinischem Zentrum	Prospektive Kohortenstudie mit guter Nachbeobachtungsrate ^{§§§}	Analyse basiert auf klinisch sinnvollen Kosten oder Alternativen; systematische(n) Review(s) der Evidenz; und Einbeziehung einer Sensitivitätsanalyse
1c	Alle oder keiner 5	Alle oder keiner Fallserie	Absolute SpPins und SnNouts ^{††}	Alle oder keiner Fallserie	Absolute ökonomische Kosten-Nutzen-Analyse ^{††††}
2a	SR (mit Homogenität [§]) der Kohortenstudien	SR (mit Homogenität [§]) von entweder retrospektiven Kohortenstudien oder unbehandelten Kontrollgruppen in RCTs	SR (mit Homogenität [§]) von Level >2 diagnostischen Studien	SR (mit Homogenität [§]) von 2b und besseren Studien	SR (mit Homogenität [§]) von Level >2 ökonomischen Studien

2b	Einzelne Kohorten Studie (eingeschlossenen RCT mit schlechter Qualität; z.B. <80% Nachbeobachtungsrate)	Retrospektive Kohortenstudie oder Nachbeobachtungsrate von unbehandelten Kontrollpatienten in einem RCT; Ableitung einer CDR,† oder lediglich validiert bei einem Teil der Stichprobe§§§	Explorative** Kohortenstudie mit gutem††† Referenzstandard; CDR† nach Derivation oder lediglich validiert bei einem Teil der Stichprobe§§§ oder Basisdaten	Retrospektive Kohortenstudie, oder geringe Nachbeobachtungsrate	Analyse basiert auf klinisch sinnvollen Kosten oder Alternativen; begrenzte(r) Review der Evidenz, oder einzelne Studie; und Einschluss multi-variabler Sensitivitätsanalyse
2c	Ergebnisforschung; Ökologische Studien	Ergebnisforschung		Ökologische Studien	Audit oder Ergebnisforschung
3a	SR (mit Homogenität*) von Fall-Kontroll-Studien		SR (mit Homogenität*) von 3b und besseren Studien	SR (mit Homogenität*) von 3b und besseren Studien	SR (mit Homogenität*) von 3b und besseren Studien
3b	Einzelne Fall-Kontroll Studie		Nicht-konsequente Studie; oder ohne Konsistenz der angewendeten Referenzstandards	Nicht-konsequente Kohortenstudie oder sehr limitierte Population	Analyse basiert auf limitierten Alternativen oder Kosten, qualitativ schlechte Berechnung der Daten, aber Einschluss der Sensitivitätsanalyse mit klinisch relevanten Variationen.
4	Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien)	Fall-Serie (und qualitative schlechte prognostische Kohortenstudien)	Fall-Kontrolle Studie, schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards	Fall-Serie oder veralteter Referenzstandard	Analyse ohne Sensitivitätsanalyse
5	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne kritischer Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf ökonomischer Theorie oder "Grundprinzipien"

Legende:

* = Mit Homogenität meinen wir einen systematischen Review ohne bedeutender Varianz (Heterogenität) in bezug auf die Richtung und die Varianz der Ergebnisse zwischen einzelnen Studien. Nicht alle systematischen Reviews mit statistisch signifikanter Heterogenität müssen zwingend besorgniserregend sein und nicht alle besorgniserregenden Heterogenitäten müssen statistisch signifikant sein. Wie oben erwähnt sollten Studien mit besorgniserregender Heterogenität mit einem „-“ am Ende des gewünschten Grades versehen werden.

† = Clinical Decision Rule (CDR) = Klinische Entscheidungsfindung. (Dies sind Algorithmen oder Punktesysteme, die zu einer prognostischen Schätzung oder einer diagnostischen Kategorie führen.)

‡ = Siehe Anmerkung #2 als Hilfe zum Verständnis, Eingruppieren und Gebrauch von Studien mit breiten Konfidenzintervallen.

§ = Trifft zu, wenn alle Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war und nach Einführung der Therapie einige überleben; oder wenn einige Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war und keiner nach Einführung der Therapie stirbt.

§§ = Mit qualitativ schlechten Kohortenstudien meinen wir jene, die die Vergleichsgruppe nicht klar definiert hat und/oder die Exposition und Ergebnisse nicht in der gleichen objektiven Art und Weise (verblindet) in den beiden Gruppen (exponiert und nicht-exponiert) gemessen hat und/oder keine angemessenen Störfaktoren identifiziert und kontrolliert hat und/oder keine angemessene Nachbeobachtungsrate hatte.

§§§ = Mit qualitativ schlechten Fall-Kontroll Studien meinen wir jene, die keine definierte Vergleichsgruppe hat und/oder die Exposition und Ergebnisse nicht in der gleichen objektiven Art und Weise (verblindet) in den beiden Gruppen (Fälle und Kontrollen) gemessen hat und/oder keine angemessenen Störfaktoren identifiziert und kontrolliert hat.

§§§§ = Eine Validierung bei einem Teil der Stichprobe wird erreicht, wenn alle Informationen in einem Zweig gesammelt werden und dieser dann künstlich in Derivations- und Validierungsgruppe geteilt wird.

†† = Eine "Absolute SpPin" ist ein diagnostisches Ergebnis dessen Spezifität so hoch ist, so dass ein Positives Ergebnis die Diagnose einschließt. Ein "Absolute SnNout" ist ein diagnostisches Ergebnis, dessen Sensitivität so hoch ist, so dass das Negative

Ergebnis die Diagnose ausschließt.

‡‡ = Gut, besser und schlecht bezieht sich auf den Vergleich zwischen Behandlungen im Sinne ihrer klinischen Risiken und Nutzen.

††† = Gute Referenzstandards sind unabhängig vom Test und werden blind oder objektiv an allen Patienten angewandt. Schlechte Referenzstandards werden zufällig angewandt, sind aber dennoch vom Test unabhängig. Der Gebrauch nicht unabhängiger Referenzstandards (wenn der Test in der Referenz eingeschlossen ist oder wenn das Testen die Referenz beeinflusst) impliziert eine Level 4 Studie.

†††† = Behandlungen mit hohem Nutzen sind ebenso gut, aber günstiger oder besser bei gleichen oder geringeren Kosten. Behandlungen mit geringem Nutzen sind ebenso gut, aber teurer oder schlechter bei gleichen oder höheren Kosten.

** = Validierungsstudien testen die Qualität eines spezifischen diagnostischen Tests, basierend auf der vorher entwickelten Evidenz. Eine explorative Studie sammelt Informationen und untersucht alle Daten (z.B. mit einer Regressionsanalyse) um herauszufinden, welche Faktoren signifikant sind.

*** = Mit qualitativ schlechten prognostischen Kohortenstudien meinen wir solche, in denen die Stichprobenauswahl verzerrt ist und diejenigen Patienten bevorzugt, die bereits das Ergebnis haben oder die Messung der Ergebnisse in weniger als <80% der Studienpopulation durchgeführt wurde oder das Ergebnis durch nicht verblindete nicht objektive Art und Weise gemessen wurde oder keine Korrigierung der Störfaktoren stattfand.

**** = Eine gute Nachbeobachtungsrate in einer Differentialdiagnosestudie ist >80%, mit angemessener Zeit für das Auftreten alternativer Diagnosen (z.B. 1-6 Monate akute, 1 - 5 Jahre chronische)

Erste Aktualisierung der Leitlinie (2013-2018)

Bei der ersten Aktualisierung der Leitlinie (2013-2018) das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine System in der Version von 2009 verwendet (siehe Tabelle 4). Die in den Empfehlungen aus 2018 aufgeführten Level of Evidence beziehen sich auf dieses Schema.

Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80 % follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
		untreated control groups in RCTs			
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80 % follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

Tabelle 5: Beziehung zwischen Evidenz- und Empfehlungsgrad für Empfehlungen 2010 (modifiziert nach Oxford Center for Evidence-based Medicine 2001 und AWMF)

Evidenzgrad	Evidenz		Konsensus Modifizierende Kriterien für Empfehlungsgrad	Empfehlungsgrad	
	Therapeutische Studien	Diagnostische Studien			
1a	Syst. Review von randomisierten kontrollierten klinischen Studien	Syst. Review validierende Kohortenstudien	Ethische Aspekte Patienten-Präferenzen Klin. Relevanz, integr. Outcome Klinisch bedeutsame Abweichung von Studiensituation	A	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		B	Mittelstarke Empfehlung
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	Studien: Konsistenz, Effektstärke Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen Anwendbarkeit	C	Schwache Empfehlung
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.		D	Fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung

Tabelle 6: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 7: Konsensusstärke

Konsensusstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 - 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

Die methodische Vorgehensweise bei der Ersterstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport aus dem Jahr 2010 dargelegt.

Das methodische Vorgehen bei der ersten Aktualisierung der Leitlinie im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie ist Gegenstand eines separaten Leitlinienreports.

Beide Dokumente sind im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

Empfehlungen

Systemtherapie (Erstlinie) bei Patienten ohne Mutationsnachweis

8.6.2.1. Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$

8.66.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	Bei Therapie-naiven Patienten im Stadium IV, welche keine therapierbaren Mutationen (z.B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen, sollte Pembrolizumab (200 mg i.v. alle 3 Wochen) als Erstlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur : [773]	
	Konsensstärke:	

8.6.2.2. Patienten mit PD-L1-Expression von $< 50\%$ und ECOG 0-1

8.67.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten im Stadium IV (neu: IV B) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden, vorzugsweise mit Cisplatin.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [774-783]	
	Konsensstärke: 100 %	

8.68.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	In der Erstlinienchemotherapie sollen 4-6 Zyklen gegeben werden.	
Level of Evidence 1a	Literatur : [784][660][659]	
	Konsensstärke: 80%	

8.69.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad 0	Als Alternative zu einer cisplatinhaltigen 2xKombination kann eine additive Gabe von Bevacizumab zu Carboplatin/Paclitaxel mit anschließender Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei geeigneten Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC unter Ausschluss von relevanten Komorbiditäten, die mit einer erhöhten Toxizität von Bevacizumab assoziiert sind, erwogen werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur : [770, 787-791]	
	Konsensstärke: 96 %	

8.70.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom und einer EGFR-Expression größer 1% in der immunhistochemischen Untersuchung (IHC) kann als Erstlinientherapie Cisplatin/Gemcitabin in Kombination mit Nectinumab angeboten werden. Nach der Erstlinientherapie kann bei fehlendem Krankheitsprogress und bei guter Verträglichkeit der Therapie eine Erhaltungstherapie mit Nectinumab angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur : [798-800]	
	Konsensstärke: 96 %	

Patienten mit PD-L1-Expression von <50 % und ECOG 2

8.71.	Evidenzbasiertes Statement	2018
Level of Evidence 1a	Auch beim NSCLC ECOG 2 sind die Therapieziele der palliativen (nicht kurativen) Therapie (ohne therapierbare Mutationen/Translokationen) Symptomlinderung, Verbesserung oder Erhalt der Lebensqualität, Tumoransprechen und Überlebensverlängerung). Diese Therapieziele können mit einer palliativen Chemotherapie, zusätzlich zu best supportive care erreicht werden.	
	Quellen :[804, 805]	
	Konsensstärke: 100 %	

8.72.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit ECOG 2 ohne wesentliche Komorbiditäten sollen platinbasierte Kombinationen, z.B. Carbo/Paclitaxel oder Carbo/Pemetrexid angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	Quellen : [804]	
	Konsensstärke: 100 %	

8.73.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei Patienten mit ECOG 2 mit Komorbiditäten, bei denen die Komorbiditäten eine platinhaltige Kombinationstherapie nicht erlauben, kann eine Monotherapie angeboten werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

Resistenzmechanismen und Zweitlinientherapie bei EGFR mutierten Patienten

8.97.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Bei Nachweis einer erworbenen EGFR-TKI-Resistenz durch Akquisition einer EGFR-T790M-Mutation soll eine T790M spezifische Substanz angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [863, 870]	
	Konsensstärke: 100 %	

8.98.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad EK	Bei fehlendem Nachweis einer erworbenen EGFR-T790M-Mutation und fehlendem Nachweis von weiteren therapierbaren genetischen Alterationen sollte analog zur Erstlinientherapie - Wildtyp vorgegangen werden.	
	Konsensstärke: 96 %	

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="480 197 619 241">8.99.</td> <td data-bbox="619 197 1158 241">Evidenzbasierte Empfehlung</td> <td data-bbox="1158 197 1315 241">2018</td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 241 619 360">EK</td> <td colspan="2" data-bbox="619 241 1315 360">Bei Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen unabhängig vom Zulassungstatus erwogen werden.</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="480 360 1315 405">Konsensstärke: 100 %</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="480 405 1315 450">8.6.6.3. Therapie nach Crizotinib-Versagen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 450 619 495">8.102.</td> <td data-bbox="619 450 1158 495">Evidenzbasierte Empfehlung</td> <td data-bbox="1158 450 1315 495">2018</td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 495 619 584">Empfehlungsgrad A</td> <td colspan="2" data-bbox="619 495 1315 584">ALK-Inhibitoren der zweiten Generation sollen ALK positiven NSCLC Patienten bei Crizotinib/ALK-TKI Versagen angeboten werden.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 584 619 674">Level of Evidence 1b</td> <td colspan="2" data-bbox="619 584 1315 674">Literatur: [876]</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="480 674 1315 719">Konsensstärke: 85 %</td> </tr> </table>	8.99.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018	EK	Bei Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen unabhängig vom Zulassungstatus erwogen werden.		Konsensstärke: 100 %			8.6.6.3. Therapie nach Crizotinib-Versagen			8.102.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018	Empfehlungsgrad A	ALK-Inhibitoren der zweiten Generation sollen ALK positiven NSCLC Patienten bei Crizotinib/ALK-TKI Versagen angeboten werden.		Level of Evidence 1b	Literatur: [876]		Konsensstärke: 85 %		
8.99.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018																							
EK	Bei Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen unabhängig vom Zulassungstatus erwogen werden.																								
Konsensstärke: 100 %																									
8.6.6.3. Therapie nach Crizotinib-Versagen																									
8.102.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018																							
Empfehlungsgrad A	ALK-Inhibitoren der zweiten Generation sollen ALK positiven NSCLC Patienten bei Crizotinib/ALK-TKI Versagen angeboten werden.																								
Level of Evidence 1b	Literatur: [876]																								
Konsensstärke: 85 %																									
<p>Ellis PM et al., 2016 [4].</p> <p>Cancer Care Ontario (CCO)</p> <p>Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Guideline 7-10 Version 3</p> <p><u>Siehe auch:</u> Masters GA et al., 2015 [16].</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung</p> <p>The guideline objective is to determine the most effective systemic treatment options in terms of overall survival, quality of life, and response in the management of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>Methodik</p> <p>The recent guideline by ASCO was used as the base for the recommendations. The Working Group considered the guideline to be of high quality because the rigour of development domain, which assesses the methodological quality of the guideline, was well above 50%.</p> <p>ASCO-guideline: Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2015.</p> <p>THE PROGRAM IN EVIDENCE-BASED CARE</p> <p>The PEBC is an initiative of the Ontario provincial cancer system, Cancer Care Ontario (CCO). The PEBC's mandate is to improve the lives of Ontarians affected by cancer through the development, dissemination, and evaluation of evidence-based products designed to facilitate clinical, planning, and policy decisions about cancer control.</p> <p>The PEBC supports the work of Guideline Development Groups (GDGs) in the development of various PEBC products. The GDGs are composed of clinicians, other healthcare providers and decision makers, methodologists, and community representatives from across the province.</p> <p>The PEBC is a provincial initiative of CCO supported by the Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (OMHLTC). All work produced by the PEBC is editorially independent from the OMHLTC.</p> <p>BACKGROUND FOR GUIDELINE</p> <p>The original version of this guidance document was released by CCO's PEBC in 2009 and a second version was released in February 2010. In</p>																								

November 2012, this document was assessed in accordance with the PEBC Document Assessment and Review Protocol and was determined to require a review. As part of the review, a PEBC methodologist conducted an updated search of the literature. A clinical expert reviewed and interpreted the new eligible evidence and proposed the existing recommendations were to be updated. The new data from the PEBC update contradicted the recommendation to stop treatment after four to six cycles, which needed to be tempered with new maintenance study data. Also, there was a need to reference first-line EGFR TKIs in mutation carriers. Therefore, the Lung Cancer Disease Site Group (DSG) decided to update the 2010 recommendations on first-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced NSCLC.

GUIDELINE DEVELOPERS

This guideline was developed by the Systemic Treatment for Advanced NSCLC GDG (Appendix 1), which was convened at the request of the Lung Cancer DSG.

The project was led by a small Working Group of the Systemic Treatment for Advanced NSCLC GDG, which was responsible for reviewing the evidence base, drafting the guideline recommendations, and responding to comments received during the document review process.

The PEBC uses the AGREE II framework as a methodological strategy for guideline development.

The currency of each document is ensured through periodic review and evaluation of the scientific literature and, where appropriate, the addition of newer literature to the original evidence base. This is described in the PEBC Document Assessment and Review Protocol. PEBC guideline recommendations are based on clinical evidence, and not on feasibility of implementation; however, implementation considerations such as costs, human resources, and unique requirements for special or disadvantaged populations is provided along with the recommendations for information purposes. PEBC guideline development methods are described in more detail in the PEBC Handbook and the PEBC Methods Handbook.

Systematisches Review Literturrecherche bis 02/2016

First-Line Treatment for Patients:

- Without an epidermal growth factor receptor (EGFR)-sensitizing mutation or ALK gene rearrangement, and Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) 0 to 1 (or appropriate PS 2), a variety of combination cytotoxic chemotherapies are recommended. Platinum-based doublets are preferred, along with early concurrent palliative care and symptom management. Based on tumour histology (ie, squamous vs. non-squamous), there are some variations.
- Adding bevacizumab to carboplatin plus paclitaxel is recommended if there are no contraindications. An alternative treatment strategy for patients who are eligible for carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab would include cisplatin or carboplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed.

- With PS 2: combination or single-agent chemotherapy or palliative care alone may be used.
- With sensitizing EGFR mutations: afatinib, erlotinib, or gefitinib is recommended.
- With ALK gene rearrangements: crizotinib is recommended.
- With ROS1 rearrangement: crizotinib is recommended.
- With large-cell neuroendocrine carcinoma: platinum plus etoposide or the same treatment as other patients with non-squamous carcinoma may be administered.
- First-line cytotoxic chemotherapy should be stopped at disease progression or after four cycles in patients with nonresponsive stable disease.
- With stable disease or response after four to six cycles of a platinum-based chemotherapy: pemetrexed (in patients with non-squamous cell carcinoma [NSCC]) or EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are options for maintenance therapy.

Clinical Question A2: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with NSCC, negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

For patients who have the characteristics described in Clinical Question A2 and who have non-squamous histology, the following options are acceptable:

- Cisplatin-based combinations
- Cisplatin plus docetaxel
- Cisplatin plus paclitaxel
- Cisplatin plus pemetrexed
- Cisplatin plus vinorelbine
- Cisplatin plus gemcitabine
- Carboplatin-based combinations
- Carboplatin plus albumin-bound (nab) □paclitaxel
- Carboplatin plus paclitaxel
- Carboplatin plus pemetrexed
- Carboplatin plus docetaxel
- Carboplatin plus gemcitabine
- Nonplatinum doublets

Clinical Question A2.a

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status, NSCC, and no contraindications to bevacizumab?

For patients receiving carboplatin plus paclitaxel, the addition of bevacizumab 15 mg/kg once every three weeks is recommended, except for patients with squamous cell carcinoma (SCC) histologic type, clinically significant hemoptysis, a *known bleeding disorder*, inadequate organ function, Eastern Cooperative Oncology Group PS > 1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. *Caution should be exercised in patients with brain metastases.* Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression.

An alternative treatment strategy for patients who are eligible for carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab would include cisplatin or carboplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed.

There is insufficient evidence (for or against) to recommend pemetrexed in combination with bevacizumab plus carboplatin for patients who do not have contraindications to bevacizumab.

Clinical Question A2.b

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with PS 2, NSCC, and negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status?

In the context of shared decision making, combination therapy, single-agent chemotherapy, or palliative therapy alone may be used for patients in this population with PS 2.

Clinical Question A3

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with SCC, negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

Patients with the characteristics listed in Clinical Question A3 and with SCC histology should be offered the following options:

- Cisplatin-based combinations
- Cisplatin plus docetaxel
- Cisplatin plus gemcitabine
- Cisplatin plus paclitaxel
- Cisplatin plus vinorelbine
- Carboplatin-based combinations
- Carboplatin plus gemcitabine
- Carboplatin plus paclitaxel
- Carboplatin plus nab-paclitaxel
- Carboplatin plus docetaxel
- Nonplatinum doublets

Clinical Question A3.a

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status, SCC, and PS 2?

In the context of shared decision making, combination chemotherapy, single-agent chemotherapy, or palliative therapy alone may be used for patients with the characteristics described in Clinical Question A3.a.

Second-Line Treatment for Patients:

- With sensitizing EGFR mutations who did not respond to a first-line EGFR TKI: combination cytotoxic chemotherapy as listed in under first-line treatment or a third-generation EGFR TKI such as osimertinib in patients shown to have a T790M mutation is recommended for those with NSCC.

- With sensitizing EGFR mutations who received a first-line EGFR TKI and experienced disease progression after an initial response: may be switched to chemotherapy or a third-generation EGFR TKI such as osimertinib in patients shown to have a T790M mutation as second-line therapy.
- With ALK rearrangement and progression after first-line crizotinib: chemotherapy or ceritinib may be offered.

Clinical Question B1

What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status and NSCC?

For patients with advanced NSCLC, NSCC, negative or unknown EGFR/ALK status, and adequate PS, when disease has progressed during or after first-line platinum-based therapy, nivolumab (in all patients with NSCLC) or pembrolizumab (in patients with PD-L1-positive tumours) is preferred, if either is available, over docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed as second-line therapy.

Clinical Question B2

What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status and SCC?

For patients with advanced NSCLC, SCC, negative or unknown EGFR/ALK status, and adequate PS, when disease has progressed during or after first-line platinum-based therapy, nivolumab (in all patients with NSCLC) or pembrolizumab (in patients with PD-L1-positive tumours) is preferred, if either is available, over docetaxel, erlotinib, or gefitinib as second-line therapy.

Clinical Question B3.a

What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with a sensitizing EGFR mutation who received a first-line EGFR TKI and experienced disease progression?

For patients with a sensitizing EGFR mutation who did not respond to a first-line EGFR TKI, combination cytotoxic chemotherapy (Recommendation A2) or a third-generation EGFR TKI such as osimertinib in patients shown to have a T790M mutation is recommended, following the first-line recommendations for patients with NSCC.

Clinical Question B3.b

What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with a sensitizing EGFR mutation who received a first-line EGFR TKI and experienced disease progression after an initial response?

Patients who received an EGFR TKI in the first-line setting, had an initial response, and subsequently experienced disease progression may be switched to chemotherapy or a third-generation EGFR TKI such as osimertinib in patients shown to have a T790M mutation as second-line therapy.

There is insufficient evidence to recommend the use of other EGFR TKIs, such as afatinib, in previously treated patients, as available data do not demonstrate any improvement in overall survival.

	<p>Clinical Question B4 What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ALK rearrangement with progression after first-line crizotinib?</p> <p>Patients whose tumours have ALK rearrangements and who received crizotinib in the first-line setting may be offered the option of chemotherapy (after first-line recommendations for patients with NSCC [see Recommendation A2]) or ceritinib in the second-line setting.</p> <p>Clinical Question B5 What is the optimal second-line treatment for elderly patients with stage IIIB/IV NSCLC?</p> <p>The evidence does not support the selection of a specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone. As stated in Recommendation A8, age alone is not a contraindication to chemotherapy for NSCLC.</p> <p>Clinical Question C Is there a role for third-line therapy or beyond in the treatment of stage IIIB/IV NSCLC?</p> <p>When disease progresses during or after second-line chemotherapy, treatment with erlotinib may be recommended as third-line therapy for patients with a PS of 0 to 3 who have not received prior erlotinib or gefitinib.</p> <p>Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed may be used in patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status and NSCC after progression on nivolumab or pembrolizumab, although data are limited.</p> <p>Docetaxel, erlotinib, or gefitinib may be used in patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status and SCC after progression on nivolumab or pembrolizumab, although data are limited.</p>
<p>Hanna N et al., 2017 [10].</p> <p>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</p> <p>Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer:</p> <p>American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung</p> <p>Provide evidence-based recommendations updating the 2015 ASCO guideline on systemic therapy for patients with stage IV non–small-cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>Guideline Question</p> <p>What systemic therapy treatment options should be offered to patients with stage IV NSCLC, depending on the subtype of the patient’s cancer?</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p><u>Grundlage des Leitlinie-Updates</u></p> <p>The ASCO NSCLC Expert Panel made recommendations based on a systematic review of randomized controlled trials from February 2014 to December 2016 plus the Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care’s update of a previous ASCO search.</p> <p>Fourteen randomized controlled trials provide the evidence base; earlier phase trials also informed recommendation development.</p> <p>This update includes nine phase III randomized controlled trials (RCTs),4,6-13 four phase II RCTs,14-17 one phase II/III RCT,5 and six nonrandomized</p>

studies on systemic therapy¹⁸⁻²³ (five of the studies were found by Cancer Care Ontario [CCO]^{23a}). The current guideline has updated the systematic review of new and updated evidence, including results of literature searches regarding afatinib, alectinib, avelumab, atezolizumab, crizotinib, dabrafenib, durvalumab, erlotinib, everolimus, ipilimumab, necitumumab, nivolumab, osimertinib, pembrolizumab, ramucirumab, rociletinib, trametinib, tremelimumab, continuation maintenance, and switch maintenance.

LoE/GoR analog ASCO

LoE

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits v harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

GoR

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Detailed information about the methods used to develop this guideline update is available in the Methodology Supplement at www.asco.org/lung-cancer-guidelines, including an overview (eg, panel composition,

development process, and revision dates); literature search and data extraction; the recommendation development process (GLIDES and BRIDGE-Wiz); and quality assessment.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

First-Line Treatment for Patients

Patients with non–squamous cell carcinoma without a tumor EGFR-sensitizing mutation or ALK or ROS1 gene rearrangement and with a performance status (PS) of 0 or 1 (and appropriate PS of 2):

- With high PD-L1 expression (tumor proportion score [TPS] \geq 50%) and no contraindications, single-agent pembrolizumab is recommended (Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- With low PD-L1 expression (TPS \leq 50%), a variety of combination cytotoxic chemotherapies (with or without bevacizumab if patients are receiving carboplatin and paclitaxel) are recommended (Platinum based [Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong]; Non–platinum based [Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak]).
- There is insufficient evidence to recommend bevacizumab in combination with pemetrexed plus carboplatin.
- Other checkpoint inhibitors, combination checkpoint inhibitors, or immune checkpoint therapy with chemotherapy are not recommended.
- With PS of 2, combination or single-agent therapy or palliative care alone may be used (chemotherapy [Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak]; palliative care [Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong]).

Patients with squamous cell carcinoma without a tumor EGFR-sensitizing mutation or ALK or ROS1 gene rearrangement and with a PS of 0 or 1 (and appropriate PS of 2):

- With high PD-L1 expression (TPS \geq 50%) and no contraindications, single-agent pembrolizumab is recommended (Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- With low PD-L1 expression (TPS \leq 50%), a variety of combination cytotoxic chemotherapies are recommended (Platinum based [Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong]; Non–platinum based [Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak]).
- Other checkpoint inhibitors, combination checkpoint inhibitors, or immune checkpoint therapy with chemotherapy are not recommended.
- With PS of 2, combination or single-agent therapy or palliative care alone may be used (chemotherapy [Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak]; palliative care [Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong]).

	<ul style="list-style-type: none"> With squamous NSCLC treated with cisplatin and gemcitabine, the Panel neither recommends for nor recommends against the addition of necitumumab to chemotherapy. <p>With sensitizing EGFR mutations, afatinib, erlotinib, or gefitinib is recommended (Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong for each).</p> <p>With ALK gene rearrangements, crizotinib is recommended (Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).</p> <p>With ROS1 rearrangement, crizotinib is recommended (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).</p> <p><i>Second-Line Treatment for Patients</i></p> <p>With sensitizing EGFR mutations:</p> <ul style="list-style-type: none"> In patients with disease progression after first-line therapy with an EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) and the presence of the T790M resistance mutation, osimertinib is recommended (Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong). If T790M mutation is not present, a platinum doublet is recommended (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong). In patients who received an EGFR-TKI in the first-line setting, had an initial response, and subsequently experienced slow or minimal disease progression at isolated sites, EGFR-TKI with local therapy to the isolated sites is an option (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: weak). <p>With ROS1 rearrangement:</p> <ul style="list-style-type: none"> In patients who have not received prior crizotinib, crizotinib is recommended (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate). In patients who have received prior crizotinib, platinum-based therapy in the second line with or without bevacizumab is recommended (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: moderate).
<p>National Comprehensive Cancer Network, 2018 [18].</p> <p>Non-Small Cell Lung Cancer, Vers. 03.2018 (February 21, 2018)</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: Diagnose, Pathologie, Staging, Therapie des NSCLC</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Update der LL von 2016, Systematik der Literatursuche und -bewertung nicht vollständig transparent dargestellt, Diskussion der Literatur und Empfehlungen im Expertenpanel, Interessenkonflikte unklar</p> <p>Literatursuche: in PubMed zwischen 07/2015 und 07/2016</p>

GoR, LoE: Alle Empfehlungen entsprechen der Kategorie 2A, sofern nicht explizit anders spezifiziert.

NCCN Categories of Evidence and Consensus

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

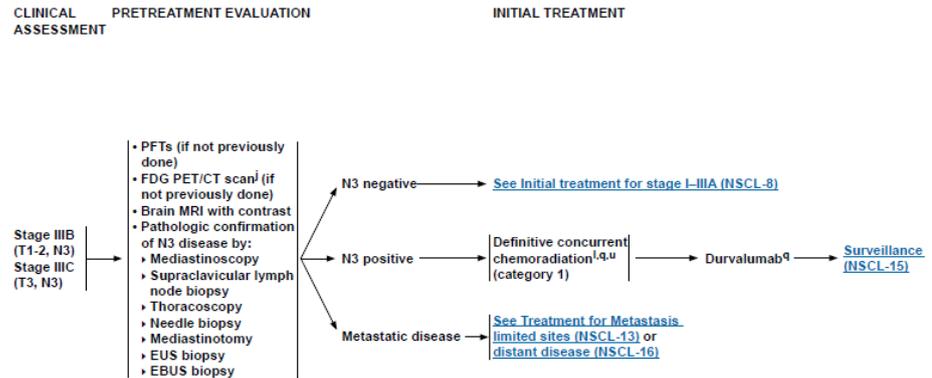
Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise noted.

Empfehlungen



¹PET/CT performed skull base to knees or whole body. Positive PET/CT scan findings for distant disease need pathologic or other radiologic confirmation. If PET/CT scan positive in the mediastinum, lymph node status needs pathologic confirmation.

²See Principles of Radiation Therapy (NSCL-C).

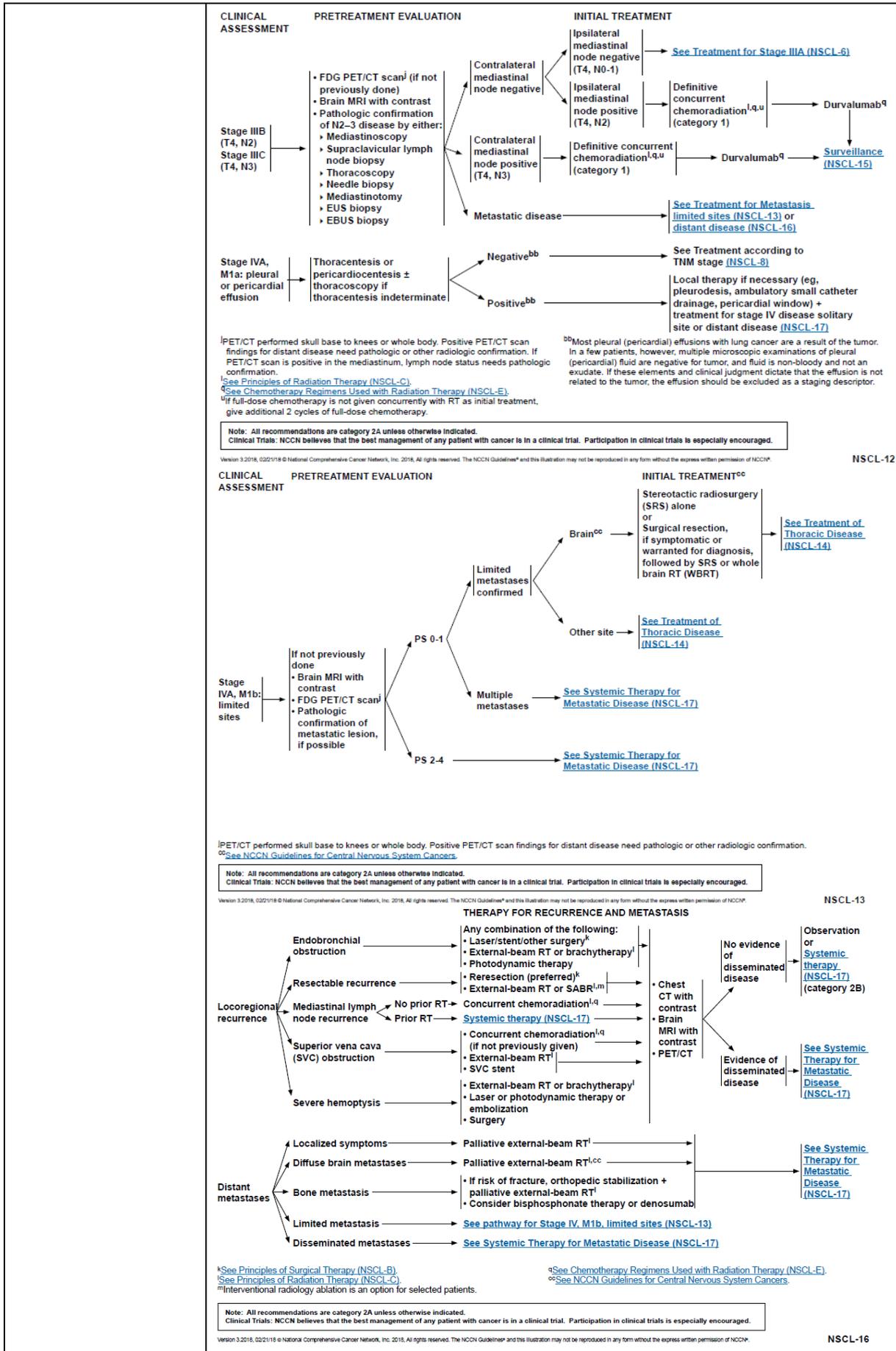
³See Chemotherapy Regimens Used with Radiation Therapy (NSCL-E).

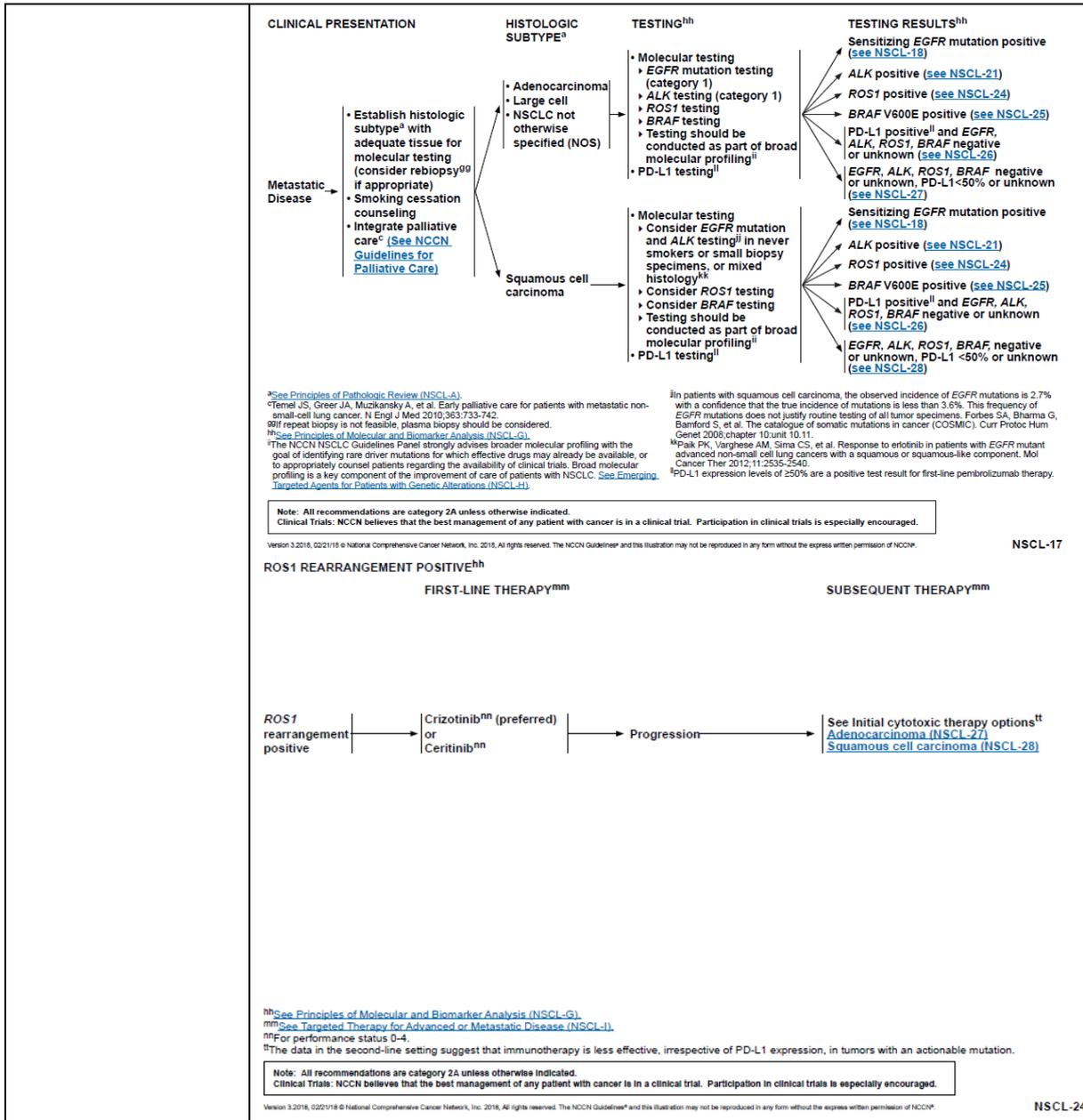
⁴If full-dose chemotherapy is not given concurrently with RT as initial treatment, give additional 2 cycles of full-dose chemotherapy.

Notes: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2018, 02/21/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

NSCL-11





BRAF V600E MUTATION POSITIVE^{hh}

FIRST-LINE THERAPY^{mm}

SUBSEQUENT THERAPY^{mm}



^{hh}See Principles of Molecular and Biomarker Analysis (NSCL-G).

^{mm}See Targeted Therapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-I).

^{zz}At this point, there are no published data on the progression-free survival (PFS) of patients treated in the first-line setting.

^{aaa}Single-agent vemurafenib or dabrafenib are treatment options if the combination of dabrafenib + trametinib is not tolerated.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2018, 02/21/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

NSCL-25

PD-L1 EXPRESSION POSITIVE^{hh}

FIRST-LINE THERAPY^{mm}

SUBSEQUENT THERAPY^{mm}



^{hh}See Principles of Molecular and Biomarker Analysis (NSCL-G).

^{mm}See Targeted Therapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-I).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

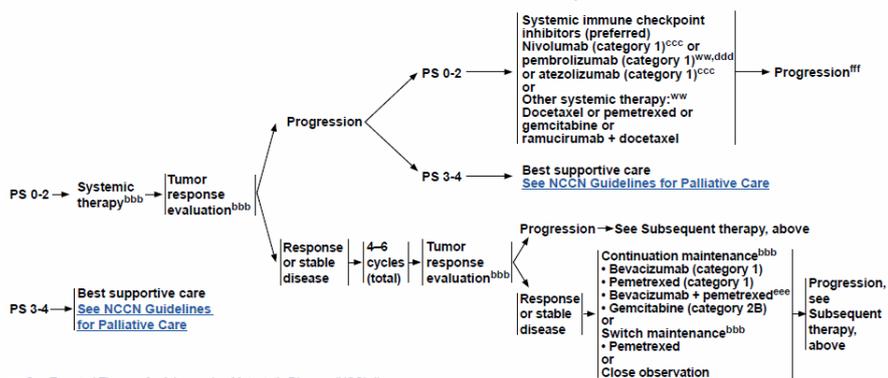
Version 3.2018, 02/21/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

NSCL-26

ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS

INITIAL CYTOTOXIC THERAPY

SUBSEQUENT THERAPY^{mm,bbb}



^{mm}See Targeted Therapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-I).

^{ww}If not previously given.

^{bbb}See Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-J).

^{ccc}If pembrolizumab not previously given.

^{ddd}Pembrolizumab is approved for patients with NSCLC tumors with PD-L1 expression levels ≥1%, as determined by an FDA-approved test.

^{eee}If bevacizumab was used with a first-line pemetrexed/platinum chemotherapy regimen.

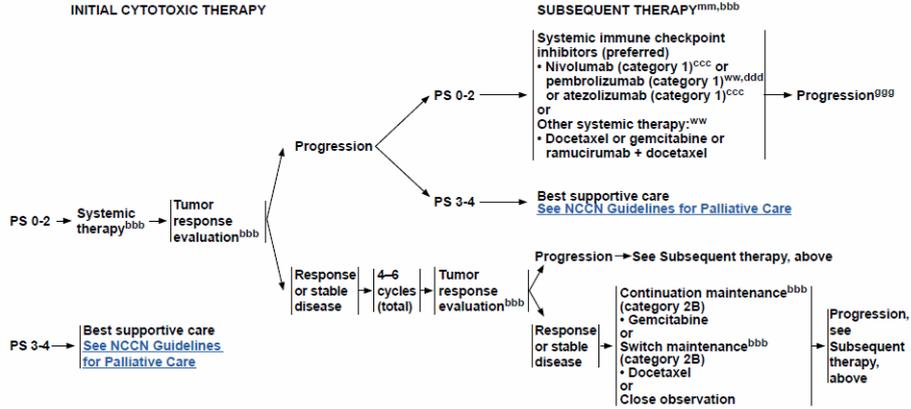
^{fff}If not already given, options for PS 0-2 include (nivolumab, pembrolizumab, or atezolizumab), docetaxel (category 2B), pemetrexed (category 2B), gemcitabine (category 2B), or ramucirumab + docetaxel (category 2B); options for PS 3-4 include best supportive care. Options for further progression are best supportive care or clinical trial.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2018, 02/21/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

NSCL-27

SQUAMOUS CELL CARCINOMA
INITIAL CYTOTOXIC THERAPY



^{mm}See [Targeted Therapy for Advanced or Metastatic Disease \(NSCL-J\)](#).
^{ww}If not previously given.
^{bbb}See [Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease \(NSCL-J\)](#).
^{ccc}If pembrolizumab not previously given.
^{ddd}Pembrolizumab is approved for patients with NSCLC tumors with PD-L1 expression levels ≥1%, as determined by an FDA-approved test.
^{eee}If not already given, options for PS 0-2 include (nivolumab, pembrolizumab, or atezolizumab), docetaxel (category 2B), gemcitabine (category 2B), or ramucirumab + docetaxel (category 2B); options for PS 3-4 include best supportive care. Options for further progression are best supportive care or clinical trial.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2018, 02/21/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

NSCL-28

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (2 of 4)^{*,}**

Initial Cytotoxic Therapy Options

- Adenocarcinoma, Large Cell, NSCLC NOS (PS 0-1)**
- Bevacizumab/carboplatin/paclitaxel (category 1)^{1,†,‡,§}
 - Bevacizumab/carboplatin/pemetrexed^{2,†,‡,§}
 - Bevacizumab/cisplatin/pemetrexed^{2,†,‡,§}
 - Carboplatin/albumin-bound paclitaxel (category 1)⁴
 - Carboplatin/docetaxel (category 1)⁵
 - Carboplatin/etoposide (category 1)^{6,7}
 - Carboplatin/gemcitabine (category 1)⁸
 - Carboplatin/paclitaxel (category 1)⁹
 - Carboplatin/pemetrexed (category 1)¹⁰
 - Cisplatin/docetaxel (category 1)⁵
 - Cisplatin/etoposide (category 1)¹¹
 - Cisplatin/gemcitabine (category 1)^{9,12}
 - Cisplatin/paclitaxel (category 1)¹³
 - Cisplatin/pemetrexed (category 1)¹²
 - Gemcitabine/docetaxel (category 1)¹⁴
 - Gemcitabine/vinorelbine (category 1)¹⁵
 - Pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed^{16,†}

- Adenocarcinoma, Large Cell, NSCLC NOS (PS 2)**
- Albumin-bound paclitaxel¹⁷
 - Carboplatin/albumin-bound paclitaxel^{18,19}
 - Carboplatin/docetaxel⁵
 - Carboplatin/etoposide^{6,7}
 - Carboplatin/gemcitabine⁸
 - Carboplatin/paclitaxel⁹
 - Carboplatin/pemetrexed¹⁰
 - Docetaxel^{20,21}
 - Gemcitabine²²⁻²⁴
 - Gemcitabine/docetaxel¹⁴
 - Gemcitabine/vinorelbine¹⁵
 - Paclitaxel²⁵⁻²⁷
 - Pemetrexed²⁸

^{*}Albumin-bound paclitaxel may be substituted for either paclitaxel or docetaxel in patients who have experienced hypersensitivity reactions after receiving paclitaxel or docetaxel despite premedication, or for patients where the standard premedications (ie, dexamethasone, H2 blockers, H1 blockers) are contraindicated.
^{**}Carboplatin-based regimens are often used for patients with comorbidities or those who cannot tolerate cisplatin.
[†]Bevacizumab should be given until progression.
[‡]Any regimen with a high risk of thrombocytopenia and the potential risk of bleeding should be used with caution in combination with bevacizumab.
[§]Criteria for treatment with bevacizumab: non-squamous NSCLC, and no recent history of hemoptysis. Bevacizumab should not be given as a single agent, unless as maintenance if initially used with chemotherapy.
^{††}If pembrolizumab not previously given.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2018, 02/21/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

NSCL-J
2 OF 4

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (3 of 4)^{*,}**

Initial Cytotoxic Therapy Options

- Squamous Cell Carcinoma (PS 0-1)**
- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel (category 1)⁴
 - Carboplatin/docetaxel (category 1)⁵
 - Carboplatin/gemcitabine (category 1)⁸
 - Carboplatin/paclitaxel (category 1)⁹
 - Cisplatin/docetaxel (category 1)⁵
 - Cisplatin/etoposide (category 1)¹¹
 - Cisplatin/gemcitabine (category 1)^{9,12}
 - Cisplatin/paclitaxel (category 1)¹³
 - Gemcitabine/docetaxel (category 1)¹⁴
 - Gemcitabine/vinorelbine (category 1)¹⁵

- Squamous Cell Carcinoma (PS 2)**
- Albumin-bound paclitaxel¹⁷
 - Carboplatin/albumin-bound paclitaxel^{18,19}
 - Carboplatin/docetaxel⁵
 - Carboplatin/etoposide^{6,7}
 - Carboplatin/gemcitabine⁸
 - Carboplatin/paclitaxel⁹
 - Docetaxel^{20,21}
 - Gemcitabine²²⁻²⁴
 - Gemcitabine/docetaxel¹⁴
 - Gemcitabine/vinorelbine¹⁵
 - Paclitaxel²⁵⁻²⁷

^{*}Albumin-bound paclitaxel may be substituted for either paclitaxel or docetaxel in patients who have experienced hypersensitivity reactions after receiving paclitaxel or docetaxel despite premedication, or for patients where the standard premedications (ie, dexamethasone, H2 blockers, H1 blockers) are contraindicated.
^{**}Carboplatin-based regimens are often used for patients with comorbidities or those who cannot tolerate cisplatin.
[§]Cisplatin/gemcitabine/nectinumab in the first-line setting and aflatinib in the second-line setting are not used at NCCN Member Institutions for these indications related to the efficacy and safety of these agents compared to the efficacy and safety of other available agents.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2018, 02/21/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

NSCL-J
3 OF 4

Second-line and Beyond (Subsequent) Systemic Therapy

Second-Line and Beyond (Subsequent) Systemic Therapy

The phrase *subsequent* therapy was recently substituted for the terms *second-line, third-line, and beyond* systemic therapy, because the line

of therapy may vary depending on previous treatment with targeted agents. Subsequent systemic therapy regimens for patients who have disease progression during or after first-line therapy are described in the NSCLC algorithm and depend on the specific genetic alteration, the histologic subtype, and whether the patient has symptoms (see the NCCN Guidelines for NSCLC).⁸⁷⁷⁻⁸⁸⁶ The NCCN Panel recommends response assessment of known sites of disease with CT (with contrast) every 6 to 12 weeks in patients receiving subsequent therapy. Note that traditional RECIST response criteria (1.1) are used to assess response for most types of systemic therapy, but different response criteria may be useful for assessing response in patients receiving immunotherapy.^{192,810,812,887,888}

The NCCN Panel recommends immune checkpoint inhibitors as preferred agents for subsequent therapy in patients with metastatic NSCLC based on improved survival rates, longer duration of response, and fewer adverse events when compared with cytotoxic chemotherapy (see *Nivolumab, Pembrolizumab, and Atezolizumab* in this Discussion).^{261,264,694} Human immune-checkpoint-inhibitor antibodies inhibit the PD-1 receptor or PD-L1, which improves antitumor immunity; PD-1 receptors are expressed on activated cytotoxic T cells.²⁶¹⁻²⁶³ The NCCN Panel recommends nivolumab (category 1) as subsequent therapy for patients with metastatic nonsquamous or squamous NSCLC based on phase 3 randomized trials (CheckMate 017 and CheckMate 057) and FDA approvals.^{261,674} The NCCN Panel recommends pembrolizumab (category 1) as subsequent therapy for patients with metastatic nonsquamous or squamous NSCLC and PD-L1 expression based on a phase 2/3 randomized trial (KEYNOTE-010) trial, KEYNOTE-001 trial, and FDA approval.^{271,688} The NCCN Panel also recommends atezolizumab (category 1) as subsequent therapy for patients with metastatic nonsquamous or squamous NSCLC based on a

phase 3 randomized trial (OAK), data from a phase 2 trial (POPLAR), and FDA approval.^{267,693,694} The NCCN Panel recommends osimertinib (category 1) as subsequent therapy for patients with metastatic *EGFR* T790M-positive NSCLC who have progressed on erlotinib, gefitinib, or afatinib therapy based on recent data and on the FDA approval (see *Osimertinib* in this Discussion).^{195,199}

For patients with sensitizing *EGFR* mutations who progress during or after first-line erlotinib, afatinib, or gefitinib, recommended subsequent therapy depends on whether the progression is asymptomatic or symptomatic and includes: 1) considering local therapy; 2) continuing erlotinib, afatinib, or gefitinib; 3) taking osimertinib; or 4) taking a first-line systemic therapy regimen for nonsquamous NSCLC (such as cisplatin/pemetrexed). The NCCN Panel also recommends osimertinib (category 1) for patients with T790M who have brain metastases and have progressed on erlotinib, afatinib, or gefitinib.^{195,639-641} Data suggest that an afatinib/cetuximab regimen may be useful for patients who have progressed after receiving erlotinib, afatinib, or gefitinib and after chemotherapy.⁸⁸⁹ Patients with T790M-positive and T790M-negative tumors had a similar response rate to an afatinib/cetuximab regimen (32% vs. 25%; $P = .341$). The NCCN Panel recommends (category 2A) considering an afatinib/cetuximab regimen for patients who have progressed after receiving erlotinib, afatinib, or gefitinib and chemotherapy based on these data.

The NCCN Panel recently added a new subsequent therapy algorithm for patients with advanced NSCLC and sensitizing *EGFR* mutations who progress during or after first-line therapy with osimertinib. Recommended subsequent therapy depends on whether the progression is asymptomatic or symptomatic and includes: 1) considering local therapy; and/or 2) continuing osimertinib or switching to a first-line systemic therapy regimen for nonsquamous NSCLC (such

as cisplatin/pemetrexed). There are no data to support using erlotinib, gefitinib, or afatinib after progression on osimertinib.

Among patients with sensitizing EGFR mutations, no improvement in overall survival has been noted in the phase 3 trials assessing subsequent therapy with pembrolizumab, nivolumab, or atezolizumab compared to docetaxel, but there were not enough patients with these mutations to determine whether there were statistically significant differences (see next paragraph).^{261,271,272,694} Immunotherapy was not worse than chemotherapy and was better tolerated. In the phase 3 trials for pembrolizumab, nivolumab, or atezolizumab versus docetaxel as subsequent therapy for patients with metastatic NSCLC, subset analyses were done in patients with *EGFR* mutations to determine the best subsequent therapy.^{261,271,694} The HRs for overall survival do not favor docetaxel over nivolumab (HR, 1.18; CI, 0.69–2.0), pembrolizumab (HR, 0.88; CI, 0.45–1.7), or atezolizumab (HR, 1.24; CI, 0.7–2.2); the CIs for the HRs are wide probably because there were so few patients with *EGFR* mutations. The HRs for PFS do favor docetaxel for patients with *EGFR* mutations when compared with either pembrolizumab (HR, 1.79; CI, 0.94–3.42) or nivolumab (HR, 1.46; CI, 0.90–2.37). But again, the CIs are wide. The evidence is weak for recommending docetaxel, pembrolizumab, nivolumab, or atezolizumab as subsequent therapy for patients with *EGFR* mutations. Data suggest that patients with *EGFR* mutations or *ALK* rearrangements have a low response rate to PD-1 or PD-L1 inhibitors when compared with patients without these genetic alterations (response rate, 3.6% vs. 23%, respectively).²⁷² For the 2018 update (Version 1), the NCCN Panel deleted the recommendation for pembrolizumab as subsequent therapy for patients with PD-L1 expression of 50% or more and genetic alterations such as *EGFR* mutations or *ROS1* rearrangements.

For patients with *ALK* rearrangements who progress during or after first-line targeted therapy, recommended subsequent therapy also depends on whether the progression is asymptomatic or symptomatic and includes: 1) considering local therapy; 2) continuing alectinib, crizotinib, or ceritinib; 3) taking ceritinib (if not previously given); 4) taking alectinib (if not previously given); 5) taking brigatinib; or 6) taking a first-line systemic therapy regimen for nonsquamous NSCLC. After further progression on subsequent targeted therapy, first-line combination chemotherapy options for NSCLC are recommended for patients with PS of 0 to 1 such as carboplatin/paclitaxel.^{136,890} Other chemotherapy options are also recommended for patients with PS 2, such as docetaxel (see *Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease* in the NCCN Guidelines for NSCLC). Note that immune checkpoint inhibitors are not recommended as subsequent therapy for patients with *ALK* rearrangements. Patients with *ALK*-positive NSCLC and very high PD-L1 expression do not respond to pembrolizumab.²⁷² In addition, those with *MET* exon 14 mutations and high PD-L1 expression also do not respond to immunotherapy.⁸⁹¹

Most patients with NSCLC do not have *ALK* rearrangements, *ROS1* rearrangements, *BRAF* V600E mutations, or sensitizing *EGFR* mutations. For patients with all histologic subtypes and PS of 0 to 2 but without these genetic alterations who have disease progression during or after initial cytotoxic therapy, recommended subsequent systemic therapy options include immunotherapy (nivolumab [category 1], pembrolizumab [category 1] if not previously given, or atezolizumab [category 1]) or chemotherapy (docetaxel with or without ramucirumab, or gemcitabine if not already given; pemetrexed is recommended for patients with nonsquamous NSCLC). The NCCN Panel recommends immune checkpoint inhibitors—nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab—as preferred options for subsequent therapy for all

	<p>survival, 7.9 months [95% CI, 7.2–8.7] vs. 6.8 months [95% CI, 5.9–7.8]; HR, 0.81 [95% CI, 0.69–0.95], $P = .0077$); however, almost 60% of patients in each arm had grade 3 or higher adverse events. In contrast, the median overall survival was 9.2 months with nivolumab compared with 6.0 months for docetaxel for patients with squamous cell NSCLC.²⁶⁴ In addition, only 7% of patients receiving nivolumab had grade 3 or higher adverse events. Erlotinib and afatinib are not recommended as second-line therapy for squamous cell carcinoma based on a phase 3 randomized trial showing low response rates; they are less efficacious and safe compared to other available options.⁶³²</p> <p>Doublet chemotherapy options used for initial cytotoxic therapy are recommended for patients with metastatic NSCLC (eg, carboplatin/paclitaxel) and genetic alterations who progress with symptomatic systemic multiple lesions after first-line targeted therapy.²³⁵ Recent data (IMPRESS) indicate that chemotherapy should be used alone and not be combined with EGFR inhibitors such as gefitinib in patients who have progressed on gefitinib.⁸⁹⁶ Erlotinib, gefitinib, afatinib, or osimertinib may be continued in patients with sensitizing <i>EGFR</i> mutations who have progressed after first-line therapy, depending on the type of progression.^{176,842,871,872} Osimertinib is recommended for patients with T790M whose disease becomes resistant to erlotinib, afatinib, or gefitinib.¹⁹⁹ Afatinib/cetuximab may be considered for patients with sensitizing <i>EGFR</i> mutations who have progressed after erlotinib, gefitinib, or afatinib and after doublet chemotherapy.⁸⁸⁹ Ceritinib, alectinib, or brigatinib are recommended in patients with <i>ALK</i>-positive NSCLC who have progressed after first-line therapy with crizotinib or for patients who are intolerant to crizotinib.^{134,234,242} Flare phenomenon may occur in some patients who discontinue <i>ALK</i> inhibitors. If disease flare occurs, then <i>ALK</i> inhibitors should be restarted.^{869,897} Subsequent therapy is recommended after second</p> <p>disease progression in patients with advanced NSCLC and a PS of 0 to 2 if the following agents have not already been given: 1) immune checkpoint inhibitors including nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab (all are category 2A); 2) docetaxel with or without ramucirumab (category 2B for both); 3) gemcitabine (category 2B); or 4) pemetrexed (nonsquamous only) (category 2B).^{878,894,898,899}</p>
<p>Australian Government Cancer Council Australia, 2017 [2].</p> <p>Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: What is the optimal first-line chemotherapy regimen in patients with stage IV inoperable NSCLC? Is carboplatin based chemotherapy as effective as cisplatin based chemotherapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Which new agent or platinum combination regimen is best for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Is monotherapy with new third generation (3G) agents as effective as platinum combination therapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Are three chemotherapy agents better than two chemotherapy agents for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Are non-platinum doublet chemotherapy regimens as effective as platinum doublet</p>

regimens for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Is chemotherapy with a biologic or targeted therapy superior to chemotherapy alone in unselected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal chemotherapy regimen for overall quality of life for patients in the treatment of stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal second-line therapy in patients with stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal third-line therapy in unselected patients with stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal systemic therapy regimen for patients with poor performance status for treatment of stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal systemic therapy regimen in selected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

Systematischer Review und Konsensusprozess über Empfehlungen. Alle Aussagen sind mit Literaturstellen (Meta-Analysen oder RCTs) belegt.

Suchzeitraum: bis 2015

LoE:

Level	Intervention	Diagnosis	Prognosis	Aetiology	Screening
I	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies
II	A randomised controlled trial	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among consecutive patients with a defined clinical presentation	A prospective cohort study	A prospective cohort study	A randomised controlled trial
III-1	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among non-consecutive patients with a defined clinical presentation	All or none	All or none	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)
III-2	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Non-randomised, experimental trial • Cohort study • Case-control study • Interrupted time series with a control group 	A comparison with reference standard that does not meet the criteria required for Level II and III-1 evidence	Analysis of prognostic factors amongst untreated control patients in a randomised controlled trial	A retrospective cohort study	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Non-randomised, experimental trial • Cohort study • Case-control study

<p>III-3</p> <p>A comparative study without concurrent controls:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historical control study • Two or more single arm study • Interrupted time series without a parallel control group 	<p>Diagnostic case-control study</p>	<p>A retrospective cohort study</p>	<p>A case-control study</p>	<p>A comparative study without concurrent controls:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historical control study • Two or more single arm study
<p>IV</p> <p>Case series with either post-test or pre-test/post-test outcomes</p>	<p>Study of diagnostic yield (no reference standard)</p>	<p>Case series, or cohort study of patients at different stages of disease</p>	<p>A cross-sectional study</p>	<p>Case series</p>

GoR

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

Empfehlungen

Stage III inoperable

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

Evidence summary	Level	References
<p>In good performance status patients with inoperable stage III NSCLC, surgery does not improve survival in patients who have a radiologic response to induction chemotherapy compared with radiotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[15]
<p>In good performance status patients with inoperable stage III NSCLC, the addition of chemotherapy to radiation therapy is associated with a statistically significant survival benefit compared with radiation therapy alone</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[13], [12], [14]
<p>In good performance status patients with inoperable stage III NSCLC, the concurrent administration of chemotherapy and radiation therapy provides a statistically significant survival benefit compared with the sequential administration of chemotherapy then radiation therapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[15], [14]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>For patients with good performance status and inoperable stage III NSCLC, the concurrent administration of chemotherapy and radiotherapy is recommended.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		A
✓ Practice point?		
<p>In stage III NSCLC patients deemed inoperable at the time of diagnosis, the recommended treatment approach is concurrent chemoradiotherapy. Evidence suggests that the optimal chemotherapy regimen to give concurrently with radiation therapy is a platinum-based doublet.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		
✓ Practice point?		
<p>In patients with good performance status and inoperable stage III NSCLC in whom chemotherapy is contra-indicated, treatment with a radical dose of radiation therapy alone is a reasonable option.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		
<p>What is the optimal treatment approach for patients with stage III inoperable NSCLC who, because of patient or tumour factors, are not suitable for curative treatment with concurrent chemo-radiotherapy and who do not have a mutation for targeted therapy?</p>		

<p>Evidence summary</p> <p>Palliative radiotherapy achieves reasonable rates of symptom control.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>Level</p> <p>I</p>	<p>References</p> <p>[2]</p>
<p>+ Evidence-based recommendation?</p> <p>For patients with stage III disease who because of performance status or disease extent are not suitable for treatment with curative intent and who are experiencing symptoms as a result of chest disease, palliative radiotherapy is recommended.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		<p>Grade</p> <p>A</p>
<p>Evidence summary</p> <p>Higher radiation dose schedules result in a greater likelihood of symptom improvement, a longer duration of symptom relief and an improvement in one year survival compared with lower dose radiation schedules.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>Level</p> <p>I</p>	<p>References</p> <p>[8]</p>
<p>+ Evidence-based recommendation?</p> <p>The patient's performance status should be taken into consideration when choosing the radiation dose and fractionation pattern:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consider treating patients with good performance status with longer radiotherapy regimens because this will lead to a longer duration of symptom relief and may increase survival. Commonly employed radiotherapy regimens include 20Gy/5f, 30Gy/10f, 36Gy/12f, 40Gy/15f, 50Gy/20f. - Patients with poor performance status should be treated with short courses of treatment. Commonly employed radiotherapy regimens include 10Gy/1f, 16Gy/2f (1f/week). <p>Last reviewed December 2015</p>		<p>Grade</p> <p>A</p>
<p>Evidence summary</p> <p>As in metastatic disease, in locally advanced Stage III NSCLC, systemic chemotherapy improves survival and maintains QOL compared with best supportive care.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>Level</p> <p>I</p>	<p>References</p> <p>[10]</p>
<p>+ Evidence-based recommendation?</p> <p>For patients with stage III disease who because of performance status or disease extent are not suitable for treatment with curative intent and who are not experiencing symptoms specifically related to chest disease, referral for systemic therapy is recommended.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		<p>Grade</p> <p>A</p>

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

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

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

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

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

+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>In patients with high tumour burden and symptoms from stage IV NSCLC cisplatin based chemotherapy may be used in preference to carboplatin for the purpose of inducing a response, however, this benefit may be offset by its greater risk of toxicity.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B

✓ Practice point?
<p>The choice of cisplatin versus carboplatin in a given patient may consider the balance between perceived benefit (in tumour response) versus known toxicity, whilst considering patient preferences.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>

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

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

	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="475 197 1249 255">+ Evidence-based recommendation?</th> <th data-bbox="1249 197 1385 255">Grade</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="475 255 1249 409"> 3G platinum-based chemotherapy (with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) is a standard of care as first-line chemotherapy in fit patients with stage IV NSCLC. <small>Last reviewed December 2015</small> </td> <td data-bbox="1249 255 1385 409">A</td> </tr> </tbody> </table>	+ Evidence-based recommendation?	Grade	3G platinum-based chemotherapy (with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) is a standard of care as first-line chemotherapy in fit patients with stage IV NSCLC. <small>Last reviewed December 2015</small>	A
+ Evidence-based recommendation?	Grade				
3G platinum-based chemotherapy (with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) is a standard of care as first-line chemotherapy in fit patients with stage IV NSCLC. <small>Last reviewed December 2015</small>	A				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="475 425 1249 483">+ Evidence-based recommendation?</th> <th data-bbox="1249 425 1385 483">Grade</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="475 483 1249 638"> In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is recommended in preference to cisplatin and gemcitabine in patients with non-squamous cell carcinoma histology. <small>Last reviewed December 2015</small> </td> <td data-bbox="1249 483 1385 638">B</td> </tr> </tbody> </table>	+ Evidence-based recommendation?	Grade	In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is recommended in preference to cisplatin and gemcitabine in patients with non-squamous cell carcinoma histology. <small>Last reviewed December 2015</small>	B
+ Evidence-based recommendation?	Grade				
In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is recommended in preference to cisplatin and gemcitabine in patients with non-squamous cell carcinoma histology. <small>Last reviewed December 2015</small>	B				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="475 654 1249 712">+ Evidence-based recommendation?</th> <th data-bbox="1249 654 1385 712">Grade</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="475 712 1249 866"> In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and gemcitabine is recommended in preference to cisplatin and pemetrexed in patients with squamous cell carcinoma histology. <small>Last reviewed December 2015</small> </td> <td data-bbox="1249 712 1385 866">B</td> </tr> </tbody> </table>	+ Evidence-based recommendation?	Grade	In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and gemcitabine is recommended in preference to cisplatin and pemetrexed in patients with squamous cell carcinoma histology. <small>Last reviewed December 2015</small>	B
+ Evidence-based recommendation?	Grade				
In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and gemcitabine is recommended in preference to cisplatin and pemetrexed in patients with squamous cell carcinoma histology. <small>Last reviewed December 2015</small>	B				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="475 882 1385 940">✓ Practice point?</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="475 940 1385 1077"> The choice of first-line platinum combination chemotherapy in a given patient may consider patient performance status and co-morbidities, the proposed treatment toxicity, treatment scheduling and individual patient preferences. <small>Last reviewed December 2015</small> </td> </tr> </tbody> </table>	✓ Practice point?	The choice of first-line platinum combination chemotherapy in a given patient may consider patient performance status and co-morbidities, the proposed treatment toxicity, treatment scheduling and individual patient preferences. <small>Last reviewed December 2015</small>		
✓ Practice point?					
The choice of first-line platinum combination chemotherapy in a given patient may consider patient performance status and co-morbidities, the proposed treatment toxicity, treatment scheduling and individual patient preferences. <small>Last reviewed December 2015</small>					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="475 1088 1249 1133">Recommendation</th> <th data-bbox="1249 1088 1385 1133">Grade</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="475 1133 1249 1337"> In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and gemcitabine is recommended in preference to cisplatin and pemetrexed in patients with squamous cell carcinoma histology. <small>Last reviewed December 2015</small> </td> <td data-bbox="1249 1133 1385 1337">B</td> </tr> </tbody> </table>	Recommendation	Grade	In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and gemcitabine is recommended in preference to cisplatin and pemetrexed in patients with squamous cell carcinoma histology. <small>Last reviewed December 2015</small>	B
Recommendation	Grade				
In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and gemcitabine is recommended in preference to cisplatin and pemetrexed in patients with squamous cell carcinoma histology. <small>Last reviewed December 2015</small>	B				
	<p>Is monotherapy with new third generation (3G) agents as effective as platinum combination therapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC?</p>				

Evidence summary	Level	References
3G platinum-based combination chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan or gemcitabine) is superior to 3G agent monotherapy. Last reviewed December 2015	I	[1], [4]
3G platinum-based monotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, or gemcitabine) improves survival compared with best supportive care. Last reviewed December 2015	I	[2]
+ Evidence-based recommendation?	Grade	
Patients fit for chemotherapy should be offered 3G platinum-based combination chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan or gemcitabine) in preference to 3G agent monotherapy, as it is more effective. Last reviewed December 2015	A	
+ Evidence-based recommendation?	Grade	
Patients unfit for combination chemotherapy could be considered for 3G monotherapy with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine. Last reviewed December 2015	A	
Are three chemotherapy agents better than two chemotherapy agents for treatment of stage IV inoperable NSCLC?		
Evidence summary	Level	References
Triplet chemotherapy regimens are associated with higher response rate, but no improvement in survival. Last reviewed December 2015	I	[1]
Triplet chemotherapy regimens are associated with greater grade 3/4 toxicities. Last reviewed December 2015	I	[2]
+ Evidence-based recommendation?	Grade	
Triplet chemotherapy regimens are not recommended, as benefit in response rate does not outweigh extra toxicity. Last reviewed December 2015	A	
Are non-platinum doublet chemotherapy regimens as effective as platinum doublet regimens for treatment of stage IV inoperable NSCLC?		

Evidence summary	Level	References
Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with a higher response rate and slightly higher one-year survival than non-platinum doublet chemotherapy. Last reviewed December 2015	I	[1], [2], [3]
Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with greater risk of anaemia and thrombocytopenia than non-platinum combination therapy. Last reviewed December 2015	I	[1], [2], [3]
Gemcitabine and paclitaxel improves response ratio without added toxicity, compared with gemcitabine or paclitaxel and carboplatin combinations. Last reviewed December 2015	I	[3]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
Non-platinum 3G doublet chemotherapy is an effective alternative option for patients unsuitable for platinum-based therapy. Last reviewed December 2015		B
<p>Is chemotherapy with a biologic or targeted therapy superior to chemotherapy alone in unselected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC?</p>		
Evidence summary	Level	References
In carefully selected** patients with advanced NSCLC, high dose bevacizumab improves tumour response rate and progression free survival. **Patients with the following criteria were excluded from the trials: SCC histologic type, brain metastases, clinically significant haemoptysis, inadequate organ function, ECOG PS of 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. Last reviewed December 2015	I	[4], [5]
In carefully selected** patients with advanced NSCLC, treatment with high dose bevacizumab is associated with an increase in treatment related deaths. Last reviewed December 2015	I	[4]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
High dose bevacizumab (15 mg/kg three-weekly) may be considered in addition to chemotherapy (carboplatin/paclitaxel or cisplatin/gemcitabine) in carefully selected** patients with non-squamous cell carcinoma. Last reviewed December 2015		B

<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="475 197 1171 250">Evidence summary</th> <th data-bbox="1171 197 1251 250">Level</th> <th data-bbox="1251 197 1385 250">References</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="475 250 1171 421"> <p>The addition of the EGFR TKIs gefitinib or erlotinib to a standard chemotherapy regimen does not improve outcomes (OS, RR or time to progression (TTP)) compared with chemotherapy alone.</p> <p>Last reviewed December 2015</p> </td> <td data-bbox="1171 250 1251 421">II</td> <td data-bbox="1251 250 1385 421">[7], [8], [10], [9]</td> </tr> </tbody> </table>	Evidence summary	Level	References	<p>The addition of the EGFR TKIs gefitinib or erlotinib to a standard chemotherapy regimen does not improve outcomes (OS, RR or time to progression (TTP)) compared with chemotherapy alone.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[7], [8], [10], [9]		
Evidence summary	Level	References						
<p>The addition of the EGFR TKIs gefitinib or erlotinib to a standard chemotherapy regimen does not improve outcomes (OS, RR or time to progression (TTP)) compared with chemotherapy alone.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[7], [8], [10], [9]						
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="475 456 1251 510">+ Evidence-based recommendation?</th> <th data-bbox="1251 456 1385 510">Grade</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="475 510 1251 667"> <p>The first generation EGFR TKIs gefitinib or erlotinib should not be used in unselected patients in combination with standard chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p> </td> <td data-bbox="1251 510 1385 667">A</td> </tr> </tbody> </table>		+ Evidence-based recommendation?	Grade	<p>The first generation EGFR TKIs gefitinib or erlotinib should not be used in unselected patients in combination with standard chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	A			
+ Evidence-based recommendation?	Grade							
<p>The first generation EGFR TKIs gefitinib or erlotinib should not be used in unselected patients in combination with standard chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	A							
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="475 734 1171 788">Evidence summary</th> <th data-bbox="1171 734 1251 788">Level</th> <th data-bbox="1251 734 1385 788">References</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="475 788 1171 985"> <p>In patients with advanced NSCLC (selected by the presence of EGFR-positive tumour as measured by immunohistochemistry), the addition of cetuximab to chemotherapy increases response rate and improves overall survival. This overall benefit was modest and observed only in the phase III trial using cisplatin/vinorelbine .</p> <p>Last reviewed December 2015</p> </td> <td data-bbox="1171 788 1251 985">I</td> <td data-bbox="1251 788 1385 985">[11], [12]</td> </tr> </tbody> </table>	Evidence summary	Level	References	<p>In patients with advanced NSCLC (selected by the presence of EGFR-positive tumour as measured by immunohistochemistry), the addition of cetuximab to chemotherapy increases response rate and improves overall survival. This overall benefit was modest and observed only in the phase III trial using cisplatin/vinorelbine .</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[11], [12]		
Evidence summary	Level	References						
<p>In patients with advanced NSCLC (selected by the presence of EGFR-positive tumour as measured by immunohistochemistry), the addition of cetuximab to chemotherapy increases response rate and improves overall survival. This overall benefit was modest and observed only in the phase III trial using cisplatin/vinorelbine .</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[11], [12]						
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="475 1021 1251 1075">+ Evidence-based recommendation?</th> <th data-bbox="1251 1021 1385 1075">Grade</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="475 1075 1251 1232"> <p>In patients with advanced NSCLC whose tumours have been shown to express EGFR by immunohistochemistry, cetuximab may be considered in addition to cisplatin/vinorelbine chemotherapy to improve response rate and overall survival.</p> <p>Last reviewed December 2015</p> </td> <td data-bbox="1251 1075 1385 1232">B</td> </tr> </tbody> </table>		+ Evidence-based recommendation?	Grade	<p>In patients with advanced NSCLC whose tumours have been shown to express EGFR by immunohistochemistry, cetuximab may be considered in addition to cisplatin/vinorelbine chemotherapy to improve response rate and overall survival.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B			
+ Evidence-based recommendation?	Grade							
<p>In patients with advanced NSCLC whose tumours have been shown to express EGFR by immunohistochemistry, cetuximab may be considered in addition to cisplatin/vinorelbine chemotherapy to improve response rate and overall survival.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B							
<p>What is the optimal systemic therapy regimen for patients with poor performance status for treatment of stage IV inoperable NSCLC?</p>								
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="475 1352 1171 1406">Evidence summary</th> <th data-bbox="1171 1352 1251 1406">Level</th> <th data-bbox="1251 1352 1385 1406">References</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="475 1406 1171 1576"> <p>In patients with poor performance status (PS 2), first-line monotherapy with 3G chemotherapy (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel or docetaxel) may improve survival and/or quality of life.</p> <p>Last reviewed December 2015</p> </td> <td data-bbox="1171 1406 1251 1576">I, II</td> <td data-bbox="1251 1406 1385 1576">[3], [4], [5], [6], [7], [2]</td> </tr> </tbody> </table>	Evidence summary	Level	References	<p>In patients with poor performance status (PS 2), first-line monotherapy with 3G chemotherapy (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel or docetaxel) may improve survival and/or quality of life.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I, II	[3], [4], [5], [6], [7], [2]		
Evidence summary	Level	References						
<p>In patients with poor performance status (PS 2), first-line monotherapy with 3G chemotherapy (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel or docetaxel) may improve survival and/or quality of life.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I, II	[3], [4], [5], [6], [7], [2]						
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="475 1612 1251 1666">+ Evidence-based recommendation?</th> <th data-bbox="1251 1612 1385 1666">Grade</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="475 1666 1251 1818"> <p>First-line monotherapy with 3G chemotherapy could be offered to selected patients with PS2 for symptom improvement and possible survival gain, who are willing to accept treatment toxicity.</p> <p>Last reviewed December 2015</p> </td> <td data-bbox="1251 1666 1385 1818">B</td> </tr> </tbody> </table>		+ Evidence-based recommendation?	Grade	<p>First-line monotherapy with 3G chemotherapy could be offered to selected patients with PS2 for symptom improvement and possible survival gain, who are willing to accept treatment toxicity.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B			
+ Evidence-based recommendation?	Grade							
<p>First-line monotherapy with 3G chemotherapy could be offered to selected patients with PS2 for symptom improvement and possible survival gain, who are willing to accept treatment toxicity.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B							

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

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

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

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

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

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

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

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

✓ Practice point?

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

Last reviewed December 2015

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

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

+ Evidence-based recommendation?

Grade

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

Last reviewed December 2015

B

+ Evidence-based recommendation?

Grade

In elderly patients, first-line gemcitabine doublet chemotherapy is not recommended.

Last reviewed December 2015

B

+ Evidence-based recommendation?

Grade

In fit elderly patients, first-line carboplatin/weekly paclitaxel may be offered instead of 3G monotherapy, but at the expense of greater neutropaenia.

Last reviewed December 2015

B

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

Evidence summary		Level	References
<p>Histology (non-squamous cell carcinoma versus squamous cell carcinoma) is associated with a significant treatment modifying effect for patients treated with pemetrexed based chemotherapy, with superior survival effect of pemetrexed observed in non-squamous cell carcinoma histology and inferior survival effect observed in squamous cell carcinoma histology, compared with other standard regimens when pemetrexed is used first-line, as switch maintenance or as second-line treatment.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		I	[1]
+ Evidence-based recommendation?		Grade	
<p>Due to the therapeutic implications, it is important to classify the histologic subtype of NSCLC on diagnostic specimens as accurately as possible, particularly to enable accurate distinction between the key histologic subtypes: adenocarcinoma and squamous cell carcinoma.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		A	
✓ Practice point?			
<p>Given the importance of accurate histologic diagnosis and the potential need to have sufficient tissue for subsequent molecular testing, it is important to obtain as much tissue as possible at initial diagnosis in patients suspected to have NSCLC.</p> <p>A multidisciplinary team discussion may be required in order to decide on the most appropriate diagnostic method to obtain adequate tissue.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>			
Evidence summary		Level	References
<p>In Asian patients with advanced NSCLC and known common activating EGFR GMS (exon-19 deletions or exon-21 point mutations), first-line therapy with a first generation EGFR TKI (gefitinib or erlotinib) significantly prolongs progression free survival and increases overall response rate, compared with standard platinum-based chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		I	[9]
<p>In regards to progression free survival, first-line gefitinib is not inferior to carboplatin/paclitaxel chemotherapy in Asian patients, particularly females, with adenocarcinoma, who have never smoked.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		II	[5]
<p>In caucasian patients with advanced NSCLC and known activating EGFR GMS (exon-19 deletions or exon-21 point mutations), first-line therapy with erlotinib significantly prolongs progression free survival and increases overall response rate, compared with standard platinum based chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		II	[10]
+ Evidence-based recommendation?		Grade	
<p>Patients with known activating gene mutations (exon-19 deletions or exon-21 point mutations) to EGFR should be treated with an EGFR TKI.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		A	

	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="475 203 1173 253">Evidence summary</th> <th data-bbox="1173 203 1251 253">Level</th> <th data-bbox="1251 203 1391 253">References</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="475 253 1173 423"> <p>Progression free survival is significantly longer among patients treated with initial chemotherapy, than those treated with gefitinib in patients known not to have EGFR mutations.</p> <p>Last reviewed December 2015</p> </td> <td data-bbox="1173 253 1251 423">II</td> <td data-bbox="1251 253 1391 423">[5]</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="475 461 1251 510">+ Evidence-based recommendation?</th> <th data-bbox="1251 461 1391 510">Grade</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="475 510 1251 667"> <p>Where EGFR mutation status is negative or unknown, patients should be treated with standard chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p> </td> <td data-bbox="1251 510 1391 667">B</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="475 734 1391 790">✓ Practice point?</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="475 790 1391 965"> <p>The evidence in support of large treatment benefits with first-line EGFR TKIs in response rate and progression free survival argues for consideration of obtaining adequate tumour tissue where possible, to enable molecular testing for the presence of activating EGFR gene mutations. This will enable clinicians to offer patients initial EGFR TKIs versus empirical therapy, bearing in mind that overall survival for EGFR TKI + patients does not appear to be compromised, as long they go on to receive EGFR TKIs after chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Evidence summary	Level	References	<p>Progression free survival is significantly longer among patients treated with initial chemotherapy, than those treated with gefitinib in patients known not to have EGFR mutations.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[5]	+ Evidence-based recommendation?	Grade	<p>Where EGFR mutation status is negative or unknown, patients should be treated with standard chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B	✓ Practice point?	<p>The evidence in support of large treatment benefits with first-line EGFR TKIs in response rate and progression free survival argues for consideration of obtaining adequate tumour tissue where possible, to enable molecular testing for the presence of activating EGFR gene mutations. This will enable clinicians to offer patients initial EGFR TKIs versus empirical therapy, bearing in mind that overall survival for EGFR TKI + patients does not appear to be compromised, as long they go on to receive EGFR TKIs after chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>
Evidence summary	Level	References											
<p>Progression free survival is significantly longer among patients treated with initial chemotherapy, than those treated with gefitinib in patients known not to have EGFR mutations.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[5]											
+ Evidence-based recommendation?	Grade												
<p>Where EGFR mutation status is negative or unknown, patients should be treated with standard chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B												
✓ Practice point?													
<p>The evidence in support of large treatment benefits with first-line EGFR TKIs in response rate and progression free survival argues for consideration of obtaining adequate tumour tissue where possible, to enable molecular testing for the presence of activating EGFR gene mutations. This will enable clinicians to offer patients initial EGFR TKIs versus empirical therapy, bearing in mind that overall survival for EGFR TKI + patients does not appear to be compromised, as long they go on to receive EGFR TKIs after chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>													
<p>Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2013 [1].</p> <p>Non-small cell lung cancer - stage IV.</p> <p>Alberta Health Services</p>	<p>Fragestellungen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. What is the recommended first-line therapy for patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC)? 2. What is the role for EGFR tyrosine kinase inhibitors in first-line treatment of patients with stage IV NSCLC? 3. What is the optimal second-line therapy for patients with stage IV NSCLC? 4. What is the role of palliative radiotherapy in the management of patients with stage IV NSCLC? <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - systematic literature search, evidence tables, AGREE used for retrieved guidelines, working group reviewed currency and acceptability of all relevant literature, then circulated a draft of the updated guideline to entire provincial tumour team for final feedback and approval - Population: NSCLC, adult patients over the age of 18 years - Suchzeitraum: bis 2013 <p>LoE / GoR: 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>												

Sonstige methodische Hinweise: Kein formaler Konsensusprozess beschrieben; Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben; no direct industry involvement in the development or dissemination of this guideline authors have not been remunerated for their contributions

Empfehlungen

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

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

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

- For elderly patients who cannot tolerate a platinum-based combination, single-agent chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, or pemetrexed (for non-squamous cell carcinoma patients only) is associated with improved survival and quality of life when compared to best supportive care alone. However, elderly patients with a good performance status (PS=0-1) should receive combination chemotherapy with a platinum-based doublet.

6. First-line monotherapy with the epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor gefitinib is recommended for patients with EGFR mutation-positive NSCLC.

7. Testing for EGFR mutations should take place for all eligible patients with advanced NSCLC and adenocarcinoma (including adenosquamous) histology who are being considered for first-line therapy with gefitinib, irrespective of their gender, ethnicity, and smoking status.

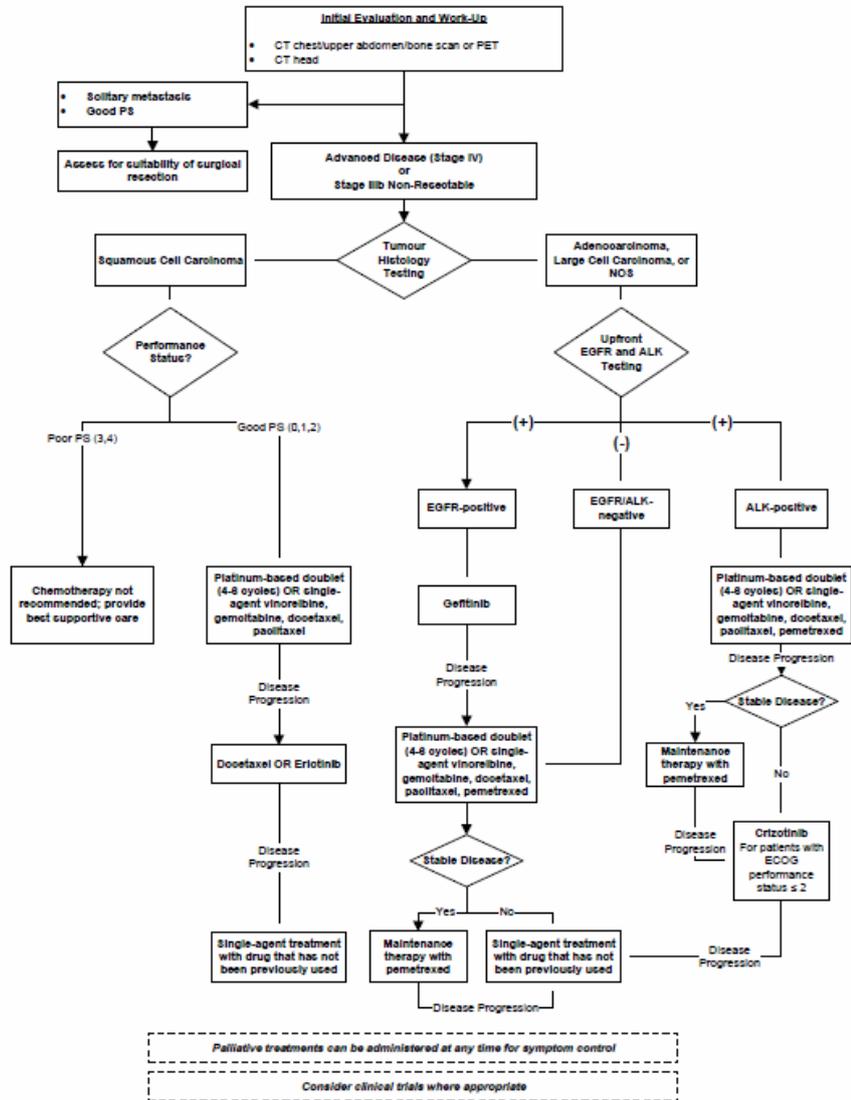
8. Second-line or subsequent chemotherapy options for advanced NSCLC include single-agent docetaxel or erlotinib for patients with squamous cell carcinoma histology, or single agent treatment with a drug that has not been previously used.

9. Crizotinib has been approved for second-line treatment of patients who are positive for ALK-rearrangements from the pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) and has also been approved for provincial coverage in Alberta.

10. Testing for ALK mutations should take place for all eligible patients with advanced NSCLC and adenocarcinoma (including adenosquamous) histology who are being considered for second line therapy with crizotinib.

11. Palliative radiotherapy is recommended for relief of specific symptoms and prophylactic prevention of symptom development.

TREATMENT ALGORITHM



Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2014 [21].

Management of lung cancer. A national clinical guideline

Fragestellung/Zielsetzung

The guideline covers all aspects of the management of patients with small cell lung cancer (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC), and provides information for discussion with patients and carers.

In patients with NSCLC (locally advanced or metastatic disease), what is the most effective first line systemic anticancer therapy (chemotherapy, targeted therapy, EGFR Inhibitors)?

Outcomes: Overall survival, progression-free survival, toxicity, quality of life

Methodik

Grundlage der Leitlinie: systematische Recherche und Bewertung der Literatur, Entwicklung durch multidisziplinäre Gruppe von praktizierenden klinischen ExpertInnen, Expertenreview, öffentliche Konsultation

Suchzeitraum: 2005 - 2012

LoE/GoR:

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 ⁺⁺	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GRADES OF RECOMMENDATION	
<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ⁺⁺ , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 ⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1 ⁺⁺ or 1 ⁺
C	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺⁺
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺
GOOD PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In patients with adenocarcinoma, overall survival was statistically superior for cisplatin/pemetrexed versus cisplatin/gemcitabine (n=847; 12.6 v 10.9 months). **(LoE 1+)**

Siehe 228

Recommendations

- 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)

Ramnath N et al., 2013 [19].
 Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines

Fragestellung/Zielsetzung
 To update the published clinical trials since the last American College of Chest Physicians guidelines to make treatment recommendations for this controversial subset of patients

Methodik
 Grundlage der Leitlinie: Update der Leitlinie von 2007, Repräsentatives Gremium, systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Literatur, iterative Konsensusprozesse, externes Reviewboard, Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten liegen vor und wurden bei der Erstellung der Leitlinie berücksichtigt

Suchzeitraum: Systematische Recherche bis Dezember 2011

LoE/GoR: ACCP Grading System

Table 1—Strength of the Recommendations Grading System

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

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

Sonstige methodische Hinweise: Unklar ob die Population des AWG von Pembrolizumab hier adressiert ist

Empfehlungen

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

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

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

First Author	Year	No.	% good PS ^a	Chemo	RT (both arms)	Survival						p
						MST (mo)		2 y (%)		5 y (%)		
						ChRT	RT	ChRT	RT	ChRT	RT	
Sequential												
Le Chevallier ¹³	1991	353	80	CVdPL	65	12	19	21	14	(12) ^b	(4) ^b	0.08
Cullen ¹³	1999	446	86	MIP	40-64	12	10	20	16	-	-	.NS
Sause ^{16,c}	2000	303	(100) ^d	VbP	69.6 HF	14	12	32	24	8	6	0.04
Sause ^{16,c}	2000	300	(100) ^d	VbP	60	14	11	32	19	8	5	0.04
Mattson ¹⁸	1988	238	69	CAP	55	11	10	19	17	-	-	(NS) ^e
Miller ¹⁹	1998	229	89	FVMCAP	58	9	9	13	18	4	3	NS
Dillman ¹⁴	1996	155	100	VbP	60	14	10	26	13	17	6	0.01
Average^f						12	10	23	18	9	5	
Concurrent												
Schaake-Koenig ^{17,c}	1992	210	94	P qd	55 SC	12	12	26	13	10 ^g	2 ^g	0.003
Trovo ²⁰	1992	146	(79) ^d	P qd	45	10	10	14	14	-	-	NS
Jeremic ²¹	1996	135	49	CbE qd	69.6 HF	22	14	43	26	23 ^g	9 ^g	0.02
Schaake-Koenig ^{17,c}	1992	206	94	P q wk	55 SC	13	12	19	13	10 ^g	2 ^g	NS
Jeremic ^{22,c}	1995	113	80	CbE q wk	64.8 HF	18	8	35	25	21	5	0.003
Jeremic ^{22,c}	1995	117	80	CbE q 2wk	64.8 HF	13	8	27	25	16	5	NS
Blanke ²³	1995	215	80	P q 3wk	60-65	11	10	18	13	5	2	NS
Average						14	11	26	18	14	4	

Inclusion criteria: randomized controlled trial of cisplatin-based chemotherapy and RT vs RT alone in > 100 patients with stage III NSCLC.

CAP = cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin; CbE = carboplatin, etoposide; Ch = chemotherapy; ChRT = chemoradiotherapy; CVdPL = cyclophosphamide, vindesine, cisplatin, lomustine; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FVMCAP = 5-fluorouracil, vincristine, mitomycin c, cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin; HF = hyperfractionated 1.2 Gy per fraction twice daily to 69.6 Gy; MIP = mitomycin C, ifosfamide, cisplatin; MST = median survival time; NS = not significant; NSCLC = non-small lung cancer; P = cisplatin; PS = performance status; RT = radiotherapy; SC = split course; VbP = vinblastine, cisplatin, y=years.

^aDefined as ECOG 0-1 or Karnofsky 80-100.

^bThree-year survival.

^cThree-arm trial.

^dPS > 70.

^eP < .05 if analysis is restricted to only patients with stage III NSCLC.

^fExcluding values in parentheses.

^g4-y survival.

13 . Cullen MH , et al . Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life . *J Clin Oncol* . 1999 ; 17 (10) : 3188 - 3194 .

14 . Dillman RO , et al . Improved survival in stage III non-small cell lung cancer: a seven-year followup of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial . *J Natl Cancer Inst* . 1996 ; 88 (17) : 1210 - 1215 .

15 . Le Chevalier T , et al . Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients . *J Natl Cancer Inst* . 1991 ; 83 (6) : 417 - 423 .

16 . Sause WT , et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group . Chest . 2000 ; 117 (2): 358 - 364 .

17 . Schaake-Koning C , et al . Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer . N Engl J Med . 1992 ; 326 (8): 524 - 530 .

18 . Mattson K , et al . Inoperable non-small cell lung cancer: radiation with or without chemotherapy . Eur J Cancer Clin Oncol . 1988 ; 24 (3): 477 - 482 .

19 . Miller T , et al . A randomized trial of chemotherapy and radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer . Cancer Ther . 1998 ; 1 : 229 - 236 .

20 . Trovò MG , et al. Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys . 1992 ;24(3):573-574.

21 . Jeremic B, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-smallcell lung cancer: a randomized study . J Clin Oncol . 1996; 14 (4): 1065 - 1070 .

22 . Jeremic B , et al . Randomized trial of hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer . J Clin Oncol . 1995 ; 13 (2): 452 - 458 .

23 . Blanke C, et al. Phase III trial of thoracic irradiation with or without cisplatin for locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group protocol . J Clin Oncol . 1995 ; 13 (6): 1425 - 1429.

Two meta-analyses reviewing >50 trials confirmed the survival benefit of combined platinum-based chemotherapy with radiotherapy over radiotherapy alone in locally advanced, unresectable NSCLC. ^{24,25}

24 . Marino P, et al. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis . Cancer . 1995 ; 76 (4): 593 - 601 .

25 . Pritchard RS , Anthony SP . Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A metaanalysis . Ann Intern Med . 1996 ; 125 (9): 723 - 729 .

2.3 Recommendations

2.3.1. In patients with inoperable stage III (N2,3) NSCLC and performance status 0-1 being considered for curative-intent treatment, radiotherapy alone is not recommended (Grade 1A) .

2.3.2. In patients with inoperable 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 (Grade 1A) .

Remark: Dose escalation of radiotherapy is not recommended (except in a clinical trial).

Remark: For patients with stage III NSCLC, once daily thoracic radiotherapy plus platinum-based doublet chemotherapy is recommended.

	<p>2.3.6. In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and performance status 2 or those with substantial weight loss (>10%), concurrent chemoradiotherapy is suggested but with careful consideration of the potential risks and benefits (Grade 2C).</p> <p>Remark: Patient-related and tumor-related factors can influence the balance of risks vs benefits; patient preferences should also play a significant role.</p> <p>2.3.8. In patients with symptomatic infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and either performance status 3-4, comorbidities, or disease too extensive to treat with curative intent, palliative radiotherapy is recommended. The fractionation pattern should be chosen based on the physician's judgment and patient's needs (Grade 1C).</p>
<p>Socinski MA et al., 2013 [24].</p> <p>Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung (relevante Auswahl)</p> <p>PICO 1: Should the choice of first-line chemotherapy be based on histology in patients with advanced stage IV NSCLC?</p> <p>PICO 3: Is bevacizumab with chemotherapy safer for patients with advanced stage IV NSCLC and treated brain metastases, anticoagulation, or a poor PS than chemotherapy alone?</p> <p>7. Is doublet chemotherapy more effective than single-agent chemotherapy for patients >70 years of age with advanced stage IV NSCLC?</p> <p>8. Is doublet chemotherapy more effective than single-agent chemotherapy for patients with a PS of 2 with advanced stage IV NSCLC?</p> <hr/> <p>Methodik (Siehe auch Ramnath N et al., 2013 [19])</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Update der Leitlinie von 2007, Repräsentatives Gremium, systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Literatur, iterative Konsensusprozesse, externes Reviewboard, Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten liegen vor und wurden bei der Erstellung der Leitlinie berücksichtigt</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Recherche bis Dezember 2011</p> <p>LoE/GoR: ACCP Grading System</p>

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 .

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

2.0 General Approach to Patients

2.1 Recommendations (Adapted From First and Second Editions) ^{3,4}

2.1.1. In patients with a good PS (ie, ECOG level 0 or 1) and stage IV NSCLC, a platinum-based chemotherapy regimen is recommended based on the survival advantage and improvement in QOL over 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)

3 .Socinski MA , Morris DE , Masters GA , Lilienbaum R ; American College of Chest Physicians . Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest* . 2003 ; 123 (suppl 1): 226S - 243S .

4 .Socinski MA , Crowell R , Hensing TE , et al . Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* .2007 ; 132(suppl 3):277S-289S.

3.0 First-Line Chemotherapy

3.1 Histology-Based Chemotherapy Selection

In 2006, the antiangiogenesis agent bevacizumab was approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for use with carboplatin and paclitaxel chemotherapy only in patients with nonsquamous cell advanced NSCLC. The landmark ECOG 4599 trial, which established the use of bevacizumab, had excluded patients with squamous cell carcinoma because a phase 2 study had found a higher incidence of grade 4/5 hemoptysis in patients with squamous cell histology.^{10,11}

In 2008, pemetrexed was approved by the FDA as a first-line therapy combined with cisplatin for patients with nonsquamous cell advanced chemotherapy-naïve NSCLC. This approval came after publication of the results of a large randomized first-line trial comparing the standard combination of cisplatin and gemcitabine with cisplatin and pemetrexed.¹² Although neither regimen appeared superior overall, nonsquamous cell histology predicted a survival benefit with the pemetrexed-containing regimen (n = 1,000; hazard ratio [HR] 0.81; 95% CI 0.7-0.94; P = .005)

10 . Sandler A , et al . Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer . N Engl J Med . 2006 ; 355 (24): 2542 - 2550 .

11. Johnson DH , Fehrenbacher L , Novotny WF , et al . Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic nonsmall-cell lung cancer . J Clin Oncol . 2004; 22(11): 2184-2191 .

12 . Scagliotti GV , et al . Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer . J Clin Oncol . 2008 ;26 (21): 3543 - 3551 .

3.1.1 Recommendation

3.1.1.1. In patients receiving palliative chemotherapy for stage IV NSCLC, it is recommended that the choice of chemotherapy is guided by the histologic type of NSCLC (Grade 1B).

Remark: The use of pemetrexed (either alone or in combination) should be limited to patients with nonsquamous NSCLC.

Remark: Squamous histology has not been identified as predictive of better response to any particular chemotherapy agent.

3.3 Use of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors

In summary, based on both prospective and retrospective analyses, the use of bevacizumab in patients with stage IV NSCLC with treated and controlled brain metastases who retain an ECOG PS of 0 to 1 is safe. No recommendations can be given regarding the safety of bevacizumab either in patients with an ECOG PS of 2 or in those requiring anticoagulation. This is based on the fact that the data that exist are either retrospective or observational.

10 . Sandler A , et al . Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer . N Engl J Med . 2006 ; 355 (24): 2542 - 2550 .

40 . Socinski MA , et al . Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases . J Clin Oncol . 2009 ; 27 (31) : 5255 - 5261 .

41 . Wozniak AJ , et al . Clinical outcomes (CO) for special populations of patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from ARIES, a bevacizumab (BV) observational cohort study (OCS) [abstract] . J Clin Oncol . 2010 ; 28 (15s)(suppl) : abstr7618 .

42 . Besse B , et al . Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases . Clin Cancer Res . 2010 ; 16 (1) : 269 - 278 .

43 . Reck M , et al . Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL . J Clin Oncol . 2009 ; 27 (8) : 1227 - 1234 .

44 . Crinò L , et al . Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study . Lancet Oncol . 2010 ; 11 (8) : 733 - 740 .

45 . Hardy-Bessard AC , et al . Safety and efficacy of bevacizumab combined with taxanes in the first-line treatment of metastatic breast cancer: ATHENA study-France [in French] . Bull Cancer . 2012 ; 99 (6) : 609 - 618 .

46 . Miller VA , et al . A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract] . J Clin Oncol . 2009 27 (18s)(suppl) : abstrLBA8002 .

47 . Carden CP , et al . What is the risk of intracranial bleeding during anti-VEGF therapy? Neurooncol . 2008 ; 10 (4) : 624 - 630 .

48 . Leighl NB , et al . Bleeding events in bevacizumab-treated cancer patients who received full-dose anticoagulation and remained on study . Br J Cancer . 2011 ; 104 (3) : 413 - 418 .

49 . Griesinger F , et al . Safety of first-line bevacizumab-based therapy with concomitant cardiovascular or anticoagulation medication in advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) in MO19390 (SAiL) [abstract] . J Clin Oncol . 2008 ; 26 (suppl) : 8049 .

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.

6.0 Treatment of Patients With Poor PS

In summary, patients with a PS of 2 are a heterogeneous group, and poor PS may be related to NSCLC or may be caused by underlying comorbidities. An RCT of double-agent compared with single-agent chemotherapy demonstrated an improvement in PFS and OS. Chemotherapy treatment

improves HRQOL in patients with a PS of 2; data are insufficient to determine if single-or double-agent chemotherapy provides greater HRQOL benefit. Currently, there are insufficient data to recommend routine use of bevacizumab in patients with a PS of 2.

111 . Stanley KE . Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer . J Natl Cancer Inst . 1980 ; 65 (1): 25 - 32 .

112 . Ruckdeschel JC , Finkelstein DM , Ettinger DS , et al . A randomized trial of the four most active regimens for metastatic non-small-cell lung cancer . J Clin Oncol . 1986 ; 4 (1): 14 - 22 .

113 . Albain KS , Crowley JJ , LeBlanc M , Livingston RB . Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience . J Clin Oncol . 1991 ; 9 (9): 1618 - 1626 .

114 . Paesmans M , Sculier JP , Libert P , et al ; The European Lung Cancer Working Party . Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients . J Clin Oncol . 1995 ; 13 (5): 1221 - 1230 .

115 . Sweeney CJ , Zhu J , Sandler AB , et al . Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594: a Phase II trial in patients with metastatic nonsmall cell lung carcinoma . Cancer . 2001 ; 92 (10): 2639 - 2647 .

116 . Lilenbaum RC , Herndon JE II , List MA , et al . Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-smallcell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730) . J Clin Oncol . 2005 ; 23 (1): 190 - 196 .

117 . Stinchcombe TE , Choi J , Schell MJ , et al . Carboplatin-based chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and a poor performance status . Lung Cancer . 2006 ; 51 (2): 237 - 243 .

118 . Langer CJ , O'Byrne KJ , Socinski MA , et al . Phase III trial comparing paclitaxel poliglumex (CT-2103, PPX) in combination with carboplatin versus standard paclitaxel and carboplatin in the treatment of PS 2 patients with chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer . J Thorac Oncol . 2008 ; 3 (6): 623 - 630 .

119 . O'Brien ME , Socinski MA , Popovich AY , et al . Randomized phase III trial comparing single-agent paclitaxel Poliglumex (CT-2103, PPX) with single-agent gemcitabine or vinorelbine for the treatment of PS 2 patients with chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer . J Thorac Oncol . 2008 ; 3 (7): 728 - 734 .

120 . Lilenbaum R , Villafra VM , Langer C , et al . Single-agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: prognostic factors and treatment selection based on two large randomized clinical trials . J Thorac Oncol . 2009 ; 4(7): 869- 874.

121 . Reynolds C , Obasaju C , Schell MJ , et al . Randomized phase III trial of gemcitabine-based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in nonsmall- cell lung cancer . J Clin Oncol . 2009 ; 27(34): 5808- 5815.

122 . Lilenbaum R , Zukin M , Pereira JR , et al . A randomized phase III trial of single-agent pemetrexed (P) versus carboplatin and pemetrexed (CP) in patients with advanced non- small cell lung cancer (NSCLC) and performance status (PS) of 2 [abstract 7506] . J Clin Oncol . 2012 ; 30 :7506.

	<p>123 . Billingham LJ , Cullen MH . The benefits of chemotherapy in patient subgroups with unresectable non-small-cell lung cancer . Ann Oncol . 2001 ; 12 (12): 1671 - 1675 .</p> <p>124 . Hickish TF , Smith IE , O'Brien ME , Ashley S , Middleton G . Clinical benefit from palliative chemotherapy in non-smallcell lung cancer extends to the elderly and those with poor prognostic factors . Br J Cancer . 1998 ; 78 (1): 28 - 33 .</p> <p>6.2 Recommendation</p> <p>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) .</p> <p>6.2.2. In patients with stage IV NSCLC who are an ECOG PS of 2 or greater, it is suggested not to add bevacizumab to chemotherapy outside of a clinical trial (Grade 2B) .</p>
<p>Wauters I et al., 2013 [27].</p> <p>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</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung</p> <p>This study aims to develop a clinical practice guideline (CPG) on lung cancer. The CPG will cover a broad range of topics: staging, treatment of non-small cell lung cancer, treatment of small cell lung cancer and followup. The specific clinical questions (paragraph 2.3) were the result of a scoping review of existing guidelines and consecutive discussion within the external expert group.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The present clinical practice guideline (CPG) was developed by adapting (inter)national CPGs to the Belgian context. In general, and whenever necessary, included guidelines were updated with more recent evidence. In summary, recent evidence-based guidelines of high quality were searched and summarized and served, together with more recent evidence, as basis to formulate the recommendations. Based on the retrieved evidence, draft recommendations were prepared by KCE experts, and sent for review to the external experts group selected by the College of Oncology. The evidence and the recommendations were discussed during meetings between KCE experts and the group of external experts. • Suchzeitraum: OVID Medline, the National Guideline Clearinghouse (guideline.gov) and Guidelines International Network (www.g-i-n.net) were searched for both national and international CPGs from 2009 to 20 February 2012. The update search for peer-reviewed articles included a search in OVID Medline, EMBASE, CENTRAL and the Cochrane Database of Systematic Reviews. Searches were run between April, 2012 and January, 2013. <p>LoE</p>

Table 1 – Levels of evidence according to the GRADE system

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

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

GoR

Nach GRADE (strong, weak recommendation)

Treatment of locally advanced NSCLC (stage cIIIA-cIIIB)

5.2.1. Combined chemo-radiotherapy

Update: One recent RCT by Atagi et al.¹⁰⁴ compared radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients (older than 70 years old) with NSCLC. Improved OS and PFS with the combination therapy were confirmed. Median overall survival was 22.4 months in the chemoradiotherapy group and 16.9 months in the radiotherapy group respectively. We updated the Cochrane review with this; the result is reported in following table

Outcome or Subgroup	Studies	Participants	Statistical Method	Effect Estimate
Overall survival	11	1807	Hazard Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.71 [0.64, 0.79]
Treatment related deaths	15	2269	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.70 [0.41, 1.20]
Acute pneumonitis	10	1373	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.71 [0.48, 1.04]
Oesophagitis	18	2421	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.64 [1.22, 2.21]
Neutropenia	8	1031	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	5.24 [3.50, 7.83]
Anemia grade 3 to 4	6	1016	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	5.31 [1.86, 15.13]

3. NICE NCCfC-. The diagnosis and treatment of lung cancer (update). In: National Collaborating Centre for Cancer, cardiff, Wales; 2011.

7. Landelijke werkgroep longtumoren IKNL. Niet-kleincellig longcarcinoom - Landelijke richtlijn, Versie 2.0. In. 2.0 ed; 2011.

104. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, Okamoto H, Yamamoto N, Ohe Y, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol.* 2012;13(7):671-8.

The recommendation to consider chemoradiotherapy for patients with inoperable stage III NSCLC is based on moderate level of evidence. The evidence on the effect on survival is counterbalanced by evidence on its increased toxicity and the evidence is considered moderate because of inconsistency, with a number of studies and subgroup analysis in the Cochrane review showing no effect

Treatment of stage cIII NSCLC

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

Good clinical practice

If preoperative chemoradiation is used, timely response assessment should be performed such that the overall treatment scheme is not interrupted in case no surgery is performed.

If preoperative chemotherapy is used and surgery cannot be performed, the time interval between chemotherapy and radiotherapy should be kept as short as possible and not exceed 2-3 weeks.

Treatment of metastatic (stage cIV) and recurrent NSCLC

5.3.2. What is the most effective first-line chemotherapy?

5.3.2.2. Platinum vs. non platinum containing regimens

The ASCO guideline⁴ of 2011 recommends a combination of two cytotoxic drugs for first line therapy in patients with a PS of 0 or 1. Platinum combinations are preferred over non-platinum combinations because they are superior in terms of response rate and marginally superior in OS. Meta-analyses (MAs) were published comparing platinum- with non- platinum containing regimens. The number of participants in the MAs ranged from 23 512 to 7633 patients, and the number of participants in the individual RCTs ranged from 28 117 to 1725 patients. The toxicities reported were higher with platinum agents. AEs specific to platinum include nephrotoxicity and GI problems. Twelve individual trials showed statistically significantly higher hematologic toxicities in platinum treatment arms, and seven trials showed significantly higher non-hematologic toxicities in platinum arms.

The Dutch guideline⁷ also recommends platinum based regimens if tolerated by the patient, based on a meta-analysis showing a better tumour response (OR 1.62, 95 %CI 1.46 – 1.80) and a better 1-year survival (34 % vs. 29 %; OR 1.21, 95% CI 1.09– 1.35).

5.3.2.3. Cisplatin vs. Carboplatin

The ASCO guideline⁴ considers the choice of either cisplatin or carboplatin acceptable. 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 is more likely to cause thrombocytopenia. This recommendation is based on a lack of consistent superiority of either agent in terms of OS, toxicity or quality of life across the literature.

The Dutch guideline⁷ on the contrary recommends cisplatin as a first choice combined with a third generation agents for non-squamous NSCLC based on a meta-analysis showing that carboplatin was associated with 12% higher relative hazard of death (HR: 1,12; 95%CI: 1,01-1,23) in the subgroup of

non-squamous NSCLC although the effect is comparable when considering all (HR: 1,07; 95%CI: 0,99-1,15).

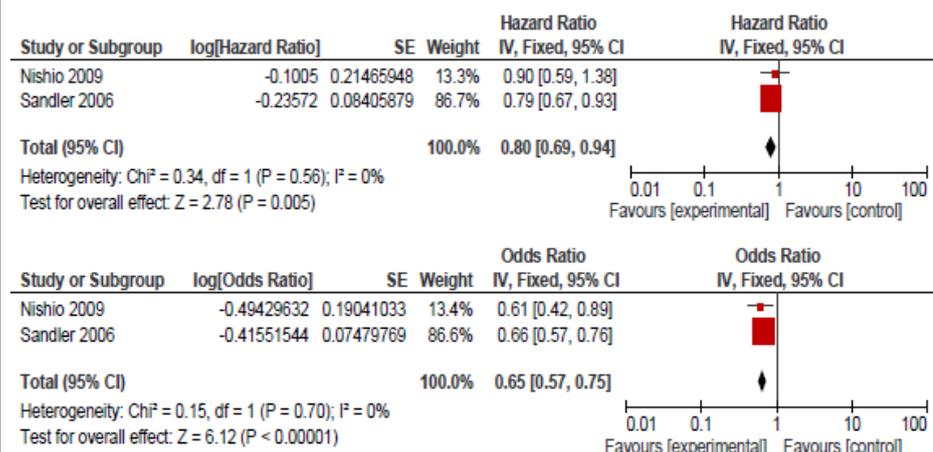
5.3.2.4. Which doublet therapy?

The ASCO guideline⁴ considers the choice of either cisplatin or carboplatin acceptable. Drugs that may be combined with platinum include the third generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine. The Dutch guideline⁷ also considered the evidence insufficient to recommend a specific schedule but does not recommend the combination pemetrexed/cisplatin for patients with squamous NSCLC based on the data above. Third generation cytotoxic agents are superior to second generation, based on a Cochrane review.

5.3.2.5. Addition of Bevacizumab to doublet chemotherapy.

We found two systematic reviews on the subject, with a slightly different focus. Botrel et al 2011¹²¹ pooled 4 trials, comprising 2200 patients. The appropriateness of these pooling can be questioned given the heterogeneity of the interventions, studies using the doublet carboplatin plus paclitaxel and the doublet cisplatin and gemcitabine are pooled here, resulting in considerable heterogeneity, which is subsequently treated with a random effects model. We excluded the second systematic review of Lima et al 2011¹²² because also studies including second line patients were pooled here.

Because we considered the pooling of Botrel et al. not justified we pooled the 2 studies on the addition of bevacizumab ourselves, details are given in appendix 5.3.2.5. The pooled estimate of the overall survival was 0.80 (95 % CI 0.69 to 0.94) and the pooled odds ratio for the response rate 0.65 (95 % CI 0.57 to 0.75).



121. 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 metaanalysis. Lung Cancer. 2011;74(1):89-97.

122. Lima AB, Macedo LT, Sasse AD. Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2011;6(8):e22681.

Other considerations: The guideline development group decided not to make a recommendation on bevacizumab as it is neither registered nor reimbursed in Belgium for this indication.

Treatment of metastatic (stage cIV) and recurrent NSCLC

Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence
The use of chemotherapy in patients with stage IV NSCLC with WHO/ECOG/Zubrod performance status (PS) of 0 or 1 and (based on clinical judgement) in some cases PS 2 is recommended.	strong	high
Maximal efforts should be made to determine the epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status, using a sensitive and validated method, in all non-squamous NSCLC or in never/very light smokers with mixed squamous/non-squamous NSCLC. It is recommended to use EGFR - tyrosine kinase inhibitors (EGFR TKI) as first-line treatment of patients with advanced EGFR mutation positive non-squamous NSCLC because of the better tolerance.	strong	moderate
If no EGFR TKI is given as first-line treatment in EGFR mutation positive NSCLC, a EGFR TKI should be offered thereafter, either as switch maintenance or at progression as second-line treatment.	strong	moderate
In the presence of the equipoise in efficacy for proven wild-type EGFR carriers, issues as residual and expected toxicity, patient preference and societal drug cost are of importance in the decision to administer second line treatment. Pending the publication of further data, the use of TKI's in second or third line should be restricted to either those patients in whom an activating EGFR mutation is present but was not yet treated with a TKI, or those patients who are not considered for further chemotherapy and whose EGFR mutational status could not be determined despite maximal efforts.	strong	very low
In patients with a WHO performance status of 0 or 1, evidence supports the use of a combination of two cytotoxic drugs for first-line therapy. Platinum combinations are preferred over non-platinum combinations	strong	high
because they are superior in response rate, and marginally superior in overall survival. Non-platinum therapy combinations are reasonable in patients who have contraindications to platinum therapy.		
In these patients, the choice of either cisplatin or carboplatin is acceptable. Drugs that can be combined with platinum include the third generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine.	weak	low
Pemetrexed is preferred to gemcitabine in patients with non-squamous NSCLC. Pemetrexed use should be restricted to non-squamous NSCLC in any line of treatment.	strong	low
It is recommended to offer second-line chemotherapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line therapy.	strong	moderate
Crizotinib is recommended as second-line therapy in ALK mutation-positive patients.	strong	low
The use of pemetrexed (only in non-squamous NSCLC) or docetaxel is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy.	weak	very low
Maintenance therapy with pemetrexed can be considered after 4 cycles of chemotherapy in patients without disease progression.	weak	very low

Good clinical practice

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

Anmerkung:

Für Bevacizumab wird keine Recommendation ausgesprochen, da es in Belgien nicht registriert ist/vergütet wird.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 13.03.2018

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
2	((((non next small) or nonsmall) next cell next lung):ti,ab,kw
3	(tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or sarcoma* or cancer*):ti,ab,kw
4	advanced:ti,ab,kw or metastat*:ti,ab,kw or metastas*:ti,ab,kw or recurren*:ti,ab,kw or relaps*:ti,ab,kw
5	#2 and #3 and #4
6	nsclc*:ti,ab,kw
7	#1 or #5 or #6
8	#7 from 2013 to 2018

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 13.03.2018

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]
2	((((non[tiab] AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
3	(((((tumor[tiab] OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[Tiab] OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]
4	(#2 AND #3) OR #1
5	(#4) AND (((advanced[Tiab] OR metastat*[Tiab]) OR metastas*[Tiab]) OR recurren*[Tiab] or relaps*[tiab])
6	(#5) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Tiab] OR studies[Tiab] OR database*[Tiab] OR literature[Tiab] OR publication*[Tiab] OR Medline[Tiab] OR Embase[Tiab] OR Cochrane[Tiab] OR Pubmed[Tiab])) AND systematic*[Tiab] AND (search*[Tiab] OR research*[Tiab]))) OR (((((((HTA[Tiab] OR technology assessment*[Tiab] OR technology report*[Tiab]) OR (systematic*[Tiab] AND review*[Tiab])) OR (systematic*[Tiab] AND overview*[Tiab])) OR meta-analy*[Tiab] OR (meta[Tiab] AND analyz*[Tiab])) OR (meta[Tiab] AND analy*[Tiab])) OR (meta[Tiab] AND analyt*[Tiab]))) OR (((review*[Tiab] OR overview*[Tiab] AND (evidence[Tiab] AND based[Tiab])))))
7	((#6) AND ("2013/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 13.03.2018

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]
2	Lung Neoplasms/*therapy/drug therapy
3	Medical Oncology/methods/*standards
4	((((non[tiab] AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
5	(((((tumor[Tiab] OR tumors[Tiab]) OR tumour*[Tiab] OR carcinoma*[Tiab] OR adenocarcinoma*[Tiab]) OR neoplasm*[Tiab]) OR sarcoma*[Tiab]) OR cancer*[Tiab]
6	lung[ti] AND #5
7	(#4 AND #5) OR #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #7

9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
10	((#9) AND ("2013/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT ((Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal])))

Literatur

1. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Non-small cell lung cancer stage IV [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS); 2013. [Zugriff: 13.03.2018]. (Clinical practice guideline; Band LU-004, vers. 06). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf>.
2. **Australian Government Cancer Council Australia.** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer [online]. 08.2017. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2017. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations&printable=yes.
3. **De Castria TB, Da Silva EM, Gois AF, Riera R.** Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2013(8):Cd009256. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009256.pub2/abstract>.
4. **Ellis PM, Vella ET, Ung YT, and the Lung Cancer Disease Site Group.** Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 11.2016. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2016. [Zugriff: 13.03.2018]. (Evidence-Based Series; Band 7-10, Vers. 3). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077>.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use, Teil A, Ziffer III: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie, Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers vom 17. Juli 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2035/2014-07-17_AM-RL-VI_Carboplatin-haltige%20AM_BAnz.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 16.03.2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2879/>.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 19.10.2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/289/>.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 03.08.2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3033/>.

9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trametinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 19.10.2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/288/>.
10. **Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Jr., Brahmer J, Ellis PM, et al.** Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35(30):3484-3515.
11. **He X, Wang J, Li Y.** Efficacy and safety of docetaxel for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of Phase III randomized controlled trials. *Onco Targets Ther* 2015;8:2023-2031.
12. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Crizotinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-59 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 13.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 472). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1711/Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib-2016-10-01-D-261.pdf.
13. **Lai XX, Xu RA, Yu-Ping L, Yang H.** Risk of adverse events with bevacizumab addition to therapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Onco Targets Ther* 2016;9:2421-2428.
14. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. S3-Leitlinie; Langversion 1.0 [online]. Berlin (GER): 2018. [Zugriff: 15.03.2018]. (Band AWMF-Registernr. 020-007). URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>.
15. **Luo L, Hu Q, Jiang JX, Yang X, Dinglin XX, Lin X, et al.** Comparing single-agent with doublet chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with performance status 2: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol* 2015;11(3):253-261.
16. **Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Jr., Brahmer JR, et al.** Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015;33(30):3488-3515.
17. **Morth C, Valachis A.** Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies. *Lung Cancer* 2014;84(3):209-214.
18. **National Comprehensive Cancer Network.** Non-Small Cell Lung Cancer, Vers. 03.2018 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2018. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
19. **Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al.** Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e314S-e340S.

20. **Santos FN, de CTB, Cruz MR, Riera R.** Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(10):Cd010463. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010463.pub2/abstract>.
21. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of lung cancer. A national clinical guideline [online]. 02.2014. Edinburgh (GBR): SIGN; 2014. [Zugriff: 13.03.2018]. (SIGN publication; Band 137). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf>.
22. **Shen G, Bian G, Yu H, Gao M, Kang D, Shen G, et al.** 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):146-150.
23. **Sheng M, Zhao Y, Wang F, Li S, Wang X, Shou T, et al.** Targeted drugs for unselected patients with advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *J Thorac Dis* 2016;8(1):98-115.
24. **Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, Sequist LV, Ireland B, et al.** Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e341S-e368S.
25. **Sun L, Ma JT, Zhang SL, Zou HW, Han CB.** Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Med Oncol* 2015;32(2):473.
26. **Wang S, Wang Q, Tian J, Zhou Z, Jiao L, Fu Y, et al.** Meta-analysis comparing doublet and single cytotoxic agent therapy as first-line treatment in elderly patients with advanced nonsmall-cell lung cancer. *J Int Med Res* 2015;43(6):727-737.
27. **Wauters I, Robays J, Verleye L, Holdt Henningsen K, Hulstaert F, Berghmans T, et al.** Non-small cell and small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up [online]. Brüssel (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre; 2013. [Zugriff: 13.03.2018]. (KCE Report; Band 206). URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_206_lung_cancer.pdf.
28. **Xiao HQ, Tian RH, Zhang ZH, Du KQ, Ni YM.** Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016;9:1471-1476.
29. **Xu CA, Chang ZY, Wang XJ, Qi HY.** Doublets versus single-agent therapy as first-line therapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer? A systematic review of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2013;67(11):1118-1127.
30. **Zhao S, Gao F, Zhang Y, Zhang Z, Zhang L.** Bevacizumab in combination with different platinum-based doublets in the first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: A network meta-analysis. *Int J Cancer* 2018;142(8):1676-1688.

Anlage

Table 3-2. Modifications to ASCO's recommendations (Ellis PM, et al. 2016 [4]).

Clinical questions	ASCO recommendations	Modifications	Modification rationale	Implementation considerations
<p>A2: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with non-SCC (NSCC), negative or unknown <i>EGFR</i>-sensitizing mutation and <i>ALK</i> gene rearrangement status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?</p>	<p>Recommendation A2 For patients who have the characteristics described in Clinical Question A2 and who have non-squamous histology, the following options are acceptable:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Cisplatin-based combinations <ul style="list-style-type: none"> ● Cisplatin plus docetaxel ● Cisplatin plus paclitaxel ● Cisplatin plus pemetrexed ● Cisplatin plus vinorelbine ● Carboplatin-based combinations <ul style="list-style-type: none"> ● Carboplatin plus albumin-bound (nab)-paclitaxel ● Carboplatin plus 	<p>Add another option: Cisplatin or carboplatin in combination with gemcitabine</p>	<p>The evidence for platinum-based chemotherapy plus gemcitabine that was included in ASCO's review was conflicting [1]. Scagliotti et al. [6] found inferior efficacy with cisplatin plus gemcitabine compared with cisplatin plus pemetrexed for patients with NSCC and Gronberg et al. [7] found no difference in efficacy</p>	<p>Nonplatinum doublets will be a funding gap for Ontario.</p>
<p>Quellen: 1. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. <i>J Clin Oncol.</i> 2015. 6. 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-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2008;26(21):3543-51. 7. Gronberg BH, Bremnes RM, Flotten O, Amundsen T, Brunsvig PF, Hjelde HH, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2009;27(19):3217-24.</p>				

Clinical questions	ASCO recommendations	Modifications	Modification rationale	Implementation considerations
<p>A2.a: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with negative or unknown <i>EGFR/ALK</i> status, NSCC, and no contraindications to bevacizumab?</p>	<p>Recommendation A2.a.1 For patients receiving carboplatin plus paclitaxel, the Update Committee recommends the addition of bevacizumab 15 mg/kg once every 3 weeks, except for patients with SCC histologic type, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, Eastern Cooperative Oncology Group PS > 1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression.</p>	<p>Reword: For patients receiving carboplatin plus paclitaxel, the addition of bevacizumab 15 mg/kg once every 3 weeks is recommended, except for patients with SCC histologic type, clinically significant hemoptysis, a <i>known bleeding disorder</i>, inadequate organ function, Eastern Cooperative Oncology Group PS > 1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. <i>Caution should be exercised in patients with brain metastases.</i> Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression. <i>An alternative treatment strategy for patients who are eligible for carboplatin, paclitaxel and bevacizumab would include cisplatin or carboplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed.</i></p> <p>Qualifying statement: An alternative treatment strategy for patients who are eligible for carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab would include cisplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed.</p>	<p>The addition of any known bleeding disorder as a contraindication was added since patients with hemorrhagic disorders were excluded [8]. Furthermore, low-quality data from one study suggested that bevacizumab may be effective in patients with brain metastases [9]; therefore, caution was recommended when prescribing bevacizumab to patients with brain metastases.</p> <p>A more recent trial published after the search cut-off date of the ASCO review, found that carboplatin plus paclitaxel and bevacizumab and maintenance bevacizumab compared with carboplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed had similar PFS and grade IV toxicity [10].</p>	<p>There is no funding for bevacizumab in Ontario.</p>

Clinical questions	ASCO recommendations	Modifications	Modification rationale	Implementation considerations
<p>Quellen: 8. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2006;355(24):2542-50. 9. De Braganca KC, Janjigian YY, Azzoli CG, Kris MG, Pietanza MC, Nolan CP, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in active brain metastases from non-small cell lung cancer. <i>J Neurooncol.</i> 2010;100(3):443-7. 10. Zinner RG, Obasaju CK, Spigel DR, Weaver RW, Beck JT, Waterhouse DM, et al. PRONOUNCE: randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. <i>J Thorac Oncol.</i> 2015;10(1):134-42.</p>				

Abbreviations: ASCO, American Society of Clinical Oncology; CI, confidence interval; EGFR, epidermal growth factor receptor; NSCC, non-squamous cell carcinoma; NSCLC, non-small cell lung cancer; PEBC, Program in Evidence-Based Care; PFS, progression-free survival; PS, performance status; SCC, squamous cell carcinoma; TKI, tyrosine kinase inhibitors