



# Zusammenfassende Dokumentation

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

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

Brigatinib

Vom 4. Juli 2019

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekosten .....	13
4.	Verfahrensablauf .....	13
5.	Beschluss .....	15
6.	Anhang.....	18
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	18
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>20</b>
1.	Bewertungsgrundlagen.....	20
2.	Bewertungsentscheidung .....	20
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	20
2.2	Nutzenbewertung .....	20
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	20
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	20
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	20
2.2.4	Therapiekosten.....	20
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>21</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	22
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	25
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	26

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	26
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	28
5.1	Stellungnahme der Takeda GmbH .....	28
5.2	Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG .....	57
5.3	Stellungnahme Roche Pharma AG.....	63
5.4	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	69
5.5	Stellungnahme medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	74
5.6	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP).....	77
5.7	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	81
5.8	Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GmbH.....	87
5.9	Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH.....	91
5.10	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer.....	95
5.11	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie .....	106
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>117</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	117
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	131

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

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Brigatinib ist der 15. Januar 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 15. Januar 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2019 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Brigatinib 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Brigatinib 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 Brigatinib (Alunbrig®) gemäß Fachinformation**

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

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Für Brigatinib zur Behandlung des Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ceritinib oder Alectinib

#### 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 Therapie des (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) die Chemotherapeutika Carboplatin, Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin und Vinorelbin, die Proteinkinaseinhibitoren Afatinib, Alectinib, Dabrafenib, Ceritinib, Erlotinib, Gefitinib, Lorlatinib, Nintedanib, Osimertinib

---

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

und Trametinib und die Antikörper Atezolizumab, Bevacizumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Ramucirumab zur Verfügung.

Da ALK-positive Tumore in der Regel EGFR-negativ sind, kommen Therapieoptionen, die auf einer EGFR-Mutation basieren, nicht in Betracht.

- zu 2. Hinsichtlich nicht-medikamentöser Behandlungen stellt die Strahlentherapie eine Therapieoption zur Behandlung von Metastasen dar, z.B. eine lokale einseitige stereotaktische Bestrahlung. Die Strahlentherapie stellt dabei eine patientenindividuelle, für alle Patienten potenziell mögliche Therapieoption dar und dient hauptsächlich der palliativen Symptomkontrolle in Abhängigkeit der Lokalisation und Symptomatik der Metastasen, weshalb sie nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen wurde.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet des Crizotinib-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC liegen mit Hinblick auf ALK-Inhibitoren folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- Beschluss vom 19. Oktober 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V – Alectinib
  - Beschluss vom 16. März 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V – Ceritinib
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde in der vorliegenden Indikation durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen, insbesondere der S3-Leitlinie, sollen ALK-positiven Patienten mit NSCLC ALK-Inhibitoren der zweiten Generation nach Versagen von Crizotinib-/ ALK-TKI angeboten werden. Mit den ALK-Inhibitoren Ceritinib und Alectinib stehen zwei ALK-spezifische Behandlungsoptionen für das ALK-positive NSCLC nach vorheriger Behandlung mit Crizotinib zur Verfügung, weshalb weitere therapeutische Optionen im Anwendungsgebiet keinen relevanten Stellenwert haben.

In der entsprechenden Nutzenbewertung des G-BA wurde für Ceritinib für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Monochemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed festgestellt (Beschluss des G-BA vom 16. März 2017 – erneute Bewertung nach Ablauf des befristeten Erstbeschlusses). Hierbei zeigte Ceritinib bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die als Vortherapien eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie und darauf folgend Crizotinib erhalten hatten, eine deutliche Verbesserung der Symptomatik und zudem Vorteile bei Teilaspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und bei den Nebenwirkungen im Vergleich zur Monochemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed). Für das Gesamtüberleben wurde kein Zusatznutzen für Ceritinib belegt, wobei eine hohe Anzahl an Patienten von der Chemotherapie-Behandlungsgruppe auf eine Folgebehandlung mit Ceritinib gewechselt hatten („Cross-over“).

In der Nutzenbewertung für Alectinib wurde für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer Monochemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed festgestellt (Beschluss des G-BA vom 19.10.2017). Alectinib zeigte bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die als Vortherapien eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie und darauf folgend Crizotinib erhalten hatten, Verbesserungen bei den Nebenwirkungen im Vergleich zur Monochemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed). Für das Gesamtüberleben wurde auch für Alectinib kein Zusatznutzen belegt,

wobei, analog zum Beschluss Ceritinib, eine hohe Anzahl an Patienten von der Chemotherapie-Behandlungsgruppe auf eine Folgebehandlung mit Alectinib gewechselt hatte („Cross-over“), wodurch das Ergebnis zum Gesamtüberleben einer potenziell starken Verzerrung unterliegt.

Insgesamt zeichnet sich die Indikation des ALK-positiven NSCLC durch eine hohe Dynamik der medikamentösen Optionen aus, infolge derer der Stellenwert der Chemotherapien deutlich abgenommen hat.

In der Therapie des Crizotinib-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC hat der Stellenwert der Chemotherapie aus Docetaxel oder Pemetrexed deutlich zugunsten der ALK-TKI-Monotherapie abgenommen. So empfehlen aktuelle Leitlinien in der molekular stratifizierten Therapie des vorbehandelten ALK-positiven NSCLC neben Ceritinib auch Alectinib als weitere Therapieoption. Ebenso wird entsprechend der im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften der therapeutische Stellenwert von Alectinib im klinischen Versorgungsalltag der Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positiven NSCLC als weitere Standardtherapie eingeordnet. Unter Berücksichtigung des im Beschluss des G-BA vom 19.10.2017 für Alectinib beschiedenen Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen sowie aktueller Leitlinienempfehlungen und den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften werden daher zur Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden, die Monotherapien aus Ceritinib und Alectinib als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Die hohe therapeutische Dynamik spiegelt sich auch in den Vortherapien des ALK-positiven NSCLC wider – so hat sich der Stellenwert der Mono- oder Kombinationschemotherapien deutlich zugunsten der ALK-TKI-Monotherapien Crizotinib und Alectinib verschoben.

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

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Mit dem vorliegenden Beschluss wird die ursprünglich festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Ceritinib um den ALK-TKI Alectinib ergänzt und wie folgt gefasst:

Für Brigatinib zur Behandlung des Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie „Ceritinib oder Alectinib“

Hiermit wird der im Beschluss des G-BA vom 19.10.2017 für Alectinib beschiedene Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen berücksichtigt und den aktuellen Leitlinienempfehlungen und den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften zum therapeutischen Stellenwert der Therapie mit Alectinib Rechnung getragen, wonach Alectinib in der klinischen Versorgung der Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positiven NSCLC eine weitere Standardtherapie darstellt.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brigatinib wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien oder adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Brigatinib gegenüber Ceritinib vor.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Brigatinib als Monotherapie des Crizotinib-vorbehandelten, ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus Vergleichen einzelner Arme der Studien ALTA und ASCEND-5 vorgelegt.

In der Hauptanalyse vergleicht der pharmazeutische Unternehmer den zulassungskonformen Brigatinib-Arm der Studie ALTA und den Ceritinib-Arm der Studie ASCEND-5 über einen Matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC). In einer Sensitivitätsanalyse werden zudem beide Studienarme naiv miteinander verglichen.

Bei der Studie ALTA handelt es sich um eine zweiarmige offene Phase-II-RCT, in der Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC eingeschlossen wurden, wobei auch eine Vorbehandlung mit Chemotherapie erlaubt war. Die 222 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung entweder aus Brigatinib in der nicht zulassungskonformen Dosis von 90 mg/Tag oder aus Brigatinib in der zulassungskonformen Dosis von 90 mg/Tag für 7 Tage gefolgt von 180 mg/Tag zugeteilt. In den vorliegenden Vergleichen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die 110 Patienten, die dem zulassungskonformen Brigatinib-Arm zugeteilt worden waren.

Die Studie ASCEND-5 ist eine zweiarmige offene Phase-III-RCT, in die Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC eingeschlossen wurden, die laut Einschlusskriterien zuvor mit Crizotinib und ein oder zwei Chemotherapien (davon  $\geq 1$  platinbasierte Chemotherapie) behandelt worden sein mussten. Insgesamt wurden 231 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert ihrer Behandlung zugeteilt. Diese bestand entweder aus Ceritinib 750 mg/Tag nüchtern oder aus einer Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel). In den vorliegenden Vergleichen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die 115 Patienten des Ceritinib-Arms, wobei diese Ceritinib in der Dosis von 750 mg/Tag nüchtern erhielten, die nicht (mehr) der zugelassenen Dosis entspricht. Die zugelassene Dosis von Ceritinib wurde im April 2018 von 750 mg/Tag nüchtern auf 450 mg/Tag mit einer Mahlzeit verringert, da hierdurch weniger gastrointestinale unerwünschte Ereignisse auftreten.

In der Hauptanalyse hat der pharmazeutische Unternehmer anhand einer MAIC versucht, die Patientenpopulation des zulassungskonformen Brigatinib-Arms aus der Studie ALTA auf der Ebene individueller Patientendaten hinsichtlich selektierter Patientencharakteristika an die Patientenpopulation des Ceritinib-Arms der Studie ASCEND-5 auf der Ebene aggregierter Daten anzugleichen. Mit den daraus resultierenden patientenindividuellen Gewichten berechnet der pharmazeutische Unternehmer für eine effektive Populationsgröße von 30,5 der 110 Patienten aus dem zulassungskonformen Brigatinib-Arm die Ergebnisse zu verschiedenen Endpunkten für Brigatinib neu und vergleicht diese mit den Ergebnissen Ceritinib-Arms der Studie ASCEND-5.

Im naiven Vergleich der beiden Studienarme berechnet der pharmazeutische Unternehmer als Sensitivitätsanalyse die Effekte zwischen den Armen der beiden Studien. Aus den Ergebnissen eines naiven Vergleichs zweier Studien ohne Berücksichtigung der strukturellen Unterschiede lässt sich keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Der MAIC ist mit gravierenden methodischen Unsicherheiten behaftet, die im Folgenden ausgeführt werden und aufgrund derer der MAIC nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird:

Insgesamt entspricht die Datenlage aus dem MAIC einem nicht-kontrollierten Vergleich, in dem aufgrund fehlender Randomisierung für Effektmodifikatoren und prognostische Faktoren adjustiert wird.

Die Angleichung der Patientenpopulationen aus beiden Studien erfolgte bei der Studie ASCEND-5 auf Ebene aggregierter Daten, die durch Extraktion von virtuellen individuellen Patientendaten (VIPD) aus den publizierten Kaplan-Meier-Kurven generiert wurden. Es ergeben sich aus diesem Vorgehen Unsicherheiten, weil bislang keine methodischen Publikationen für die Kombination mit IPD und der Schätzung von VIPD aus Kaplan-Meier-Kurven für den MAIC vorliegen. Auch für die Selektion der Baseline-Charakteristika, anhand derer die Patienten aus der Studie ALTA an die Studie ASCEND-5 angepasst werden, existiert bisher kein methodisch anerkanntes, standardisiertes Verfahren. So identifiziert der pharmazeutische Unternehmer im Dossier 20 Baseline-Charakteristika, beschreibt jedoch nicht die Kriterien für die Auswahl dieser Faktoren. Ebenso gibt es für die Schätzung der Gewichte der Patienten im MAIC kein anerkanntes und einheitliches Vorgehen. Eine nicht standardisierte Variablenselektion und Gewichtung der Patienten birgt Verzerrungsanfälligkeiten (Selektionsbias) und somit das Risiko einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung. Zudem wird die Multikollinearität und die Einbeziehung von fünf Klinikärzten, anhand der entschieden wird, welche identifizierten Baseline-Charakteristika für die Adjustierung im MAIC herangezogen werden, vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier beschrieben, jedoch können die Kriterien für die Auswahl der Klinikärzte und die genaue Ermittlung der Kollinearität anhand der vorliegenden Informationen nicht nachvollzogen und überprüft werden. Zudem ist nicht nachvollziehbar, weshalb nur paarweise Multikollinearitätsuntersuchungen durchgeführt wurden. Das Fehlen eines Brückenkomparators im vorliegenden MAIC verstärkt die beschriebenen Verzerrungsanfälligkeiten zusätzlich.

Darüber hinaus weisen die Studien ALTA und ASCEND-5 insbesondere hinsichtlich der Vortherapien eine Strukturungleichheit auf, wobei infolge des MAIC auf eine Vortherapiesituation adjustiert wird, die nicht die derzeitige Versorgungsrealität abbildet: So waren in ASCEND-5 mehr Patienten mit einer Chemotherapie (99,1% bzw. 73,6% in ASCEND-5 bzw. ALTA), jedoch weniger Patienten mit Crizotinib vorbehandelt (100% bzw. 96,4% in ASCEND-5 bzw. ALTA). Im MAIC werden die Patienten aus der ALTA-Studie durch das Matching in Richtung der Vortherapiesituation mit Chemotherapie in der ASCEND-5-Studie adjustiert. Daraus ergibt sich die inhaltliche Problematik, dass Patienten auf eine Vortherapiesituation mit Chemotherapie adjustiert werden, die nicht mehr die derzeitige Versorgungsrealität mit einer TKI-Vorbehandlung widerspiegelt. Gleichwohl ist anzumerken, dass die Planung einer klinischen Studie und die Generierung von Daten grundsätzlich der Herausforderung der hohen therapeutischen Dynamik und des damit verbundenen schnellen Wandels in der Versorgung hinsichtlich der Vortherapien im Anwendungsgebiet gegenüberstehen.

Insgesamt bergen diese gravierenden methodischen Unsicherheiten des MAIC, insbesondere des MAIC ohne Brückenkomparator, ein hohes Risiko für Verzerrungen, weshalb diese Vergleichsmethodik nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird.

Unterstützend stellt der pharmazeutische Unternehmer für Brigatinib in nicht vergleichender Form die Ergebnisse des zulassungskonformen Brigatinib-Arms der Studie ALTA, AP26113-11-101 und ALTA-1L dar.

Bei der Studie AP26113-11-101 handelt es sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Dosisfindungsstudie zu Brigatinib mit 137 erwachsenen Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten, von denen 25 Patienten vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind und die Brigatinib in der zulassungskonformen Dosis erhielten.

Aus der nicht vergleichenden Darstellung der jeweiligen Brigatinib-Ergebnisse des zulassungskonformen Arms der Studie ALTA und der Studie AP26113-11-101 ergibt sich kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit lässt sich aus diesen Ergebnissen keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Die Studie ALTA-1L ist eine offene RCT zum direkten Vergleich von Brigatinib gegenüber Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, welche noch nicht mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor behandelt worden waren. Aufgrund der fehlenden Vorbehandlung mit Crizotinib entsprechen die Patienten nicht der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet. Zudem untersucht die Studie Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Daher lässt sich aus diesen Ergebnissen keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Alunbrig mit dem Wirkstoff Brigatinib, das zugelassen ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

Die ursprünglich vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie Ceritinib wird mit dem vorliegenden Beschluss um Alectinib ergänzt und wie folgt gefasst: „Ceritinib oder Alectinib“. Hiermit wird der im Beschluss des G-BA vom 19.10.2017 für Alectinib beschiedene Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen berücksichtigt und den aktuellen Leitlinienempfehlungen und den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften zum therapeutischen Stellenwert der Therapie mit Alectinib Rechnung getragen, wonach Alectinib in der klinischen Versorgung der Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positiven NSCLC eine weitere Standardtherapie darstellt.

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien oder adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Brigatinib gegenüber Ceritinib vor. Für den Nachweis des Zusatznutzens von Brigatinib werden Ergebnisse aus dem zulassungskonformen Brigatinib-Arm der Studie ALTA und dem Ceritinib-Arm der Studie ASCEND-5 vorgelegt und miteinander verglichen: Einerseits anhand eines Matching-adjustierten indirekten Vergleichs (MAIC) in der Hauptanalyse und andererseits anhand eines naiven Vergleichs in einer Sensitivitätsanalyse.

Der MAIC wird aufgrund gravierender methodischer Unsicherheiten nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Insgesamt entspricht die Datenlage aus dem MAIC einem nicht-kontrollierten Vergleich. Für entscheidende methodische Teilschritte im MAIC existieren bisher keine methodisch anerkannten, standardisierten Verfahren, z.B. zur Selektion der Baseline-Charakteristika und Schätzung der Gewichte der Patienten. Ebenso liegen für das Angleichen der Patientenpopulationen aus beiden Studien auf Ebene individueller Patientendaten (IPD) und virtueller individueller Patientendaten (VIPD) bislang keine methodischen Publikationen vor. Zudem können die Kriterien für die Auswahl der Klinikärzte und die genaue Ermittlung der Kollinearität (insbesondere das Untersuchen der paarweisen Multikollinearität) nicht nachvollzogen werden. Daraus ergibt sich insgesamt das Risiko einer hohen Verzerrung (Selektionsbias) und einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung, welches durch das Fehlen eines Brückenkomparators zusätzlich verstärkt wird. Darüber hinaus besteht die inhaltliche Problematik, dass durch den MAIC auf eine Vortherapiesituation mit Chemotherapie adjustiert wird, die nicht (mehr) die derzeitige Versorgungsrealität der TKI-Vorbehandlung abbildet.

Für die in der Sensitivitätsanalyse dargestellten Ergebnisse des naiven Vergleichs zweier Studien ohne Berücksichtigung der strukturellen Unterschiede ist keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitbar.

Als unterstützende Evidenz werden für Brigatinib in nicht vergleichender Form die Ergebnisse des zulassungskonformen Brigatinib-Arms der Studie ALTA, AP26113-11-101 und ALTA-1L dargestellt. Aus der nicht vergleichenden Darstellung der Brigatinib-Ergebnisse aus den Studien ALTA und AP26113-11-101 ergibt sich kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der

zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist. Da die Patienten in der Studie ALTA-1L aufgrund der fehlenden Vorbehandlung mit Crizotinib nicht den Patienten der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen und im Kontrollarm mit Crizotinib behandelt wurden, lässt sich aus diesen Ergebnissen keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Da keine Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, ist ein Zusatznutzen von Brigatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, nicht belegt.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben zu Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt aus dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Alectinib vom 19. Oktober 2017 zugrunde gelegt.

## **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 Alunbrig® (Wirkstoff: Brigatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Mai 2019):

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

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

### ALK-Nachweis

Der ALK-positive NSCLC-Status sollte vor der Einleitung der Behandlung mit Alunbrig bekannt sein.

Ein validierter ALK-Test ist notwendig, um Patienten mit ALK-positivem NSCLC zu identifizieren (siehe Abschnitt 5.1). Die Bestimmung des ALK-positiven NSCLC-Status sollte von Laboratorien mit einer nachgewiesenen Erfahrung in der erforderlichen, speziellen Technik durchgeführt werden.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2019).

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

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

berücksichtigt. Initiale Induktionsschemata bleiben bei der Kostendarstellung  
unberücksichtigt

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brigatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ceritinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Alectinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brigatinib	Tag 1 -7: 90 mg ab Tag 8: 180 mg	90 – 180 mg	1 x 90 – 180 mg	365	7 x 90 mg + 358 x 180 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ceritinib	450 mg	450 mg	3 x 150 mg	365	1095 x 150 mg
Alectinib	600 mg	1200 mg	8 x 150 mg	365	2920 x 150 mg

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brigatinib 90 mg	7 FTA	1.418,16 €	1,77 €	77,91 €	1.338,48 €
Brigatinib 180 mg	28 FTA	7.333,08 €	1,77 €	415,52 €	6.915,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ceritinib	90 HKP	5.504,20 €	1,77 €	0,00 €	5.502,43 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Alectinib	224 HKP	5.976,57 €	1,77 €	338,05 €	5.636,75 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2019

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

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

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

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

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

### **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 10. Juli 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 15. Januar 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brigatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Januar 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 Brigatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 15. Januar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. April 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Mai 2019 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. Juni 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juli 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	14. Mai 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Juni 2019 18. Juni 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Juli 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

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

Vom 4. Juli 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. September 2019 (BAnz AT 15.10.2019 B3), wie folgt zu ändern:

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

## **Brigatinib**

Beschluss vom: 4. Juli 2019  
In Kraft getreten am: 4. Juli 2019  
BAnz AT 23.10.2019 B6

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2018):**

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

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Ceritinib oder Alectinib

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Ceritinib:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

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

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

ca. 160 – 1060 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 Alunbrig® (Wirkstoff: Brigatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Mai 2019):

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

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

#### ALK-Nachweis

Der ALK-positive NSCLC-Status sollte vor der Einleitung der Behandlung mit Alunbrig® bekannt sein.

Ein validierter ALK-Test ist notwendig, um Patienten mit ALK-positivem NSCLC zu identifizieren (siehe Abschnitt 5.1). Die Bestimmung des ALK-positiven NSCLC-Status sollte

von Laboratorien mit einer nachgewiesenen Erfahrung in der erforderlichen, speziellen Technik durchgeführt werden.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Brigatinib 1. Jahr	89.761,80 €
Brigatinib ab 2. Jahr	90.152,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ceritinib	66.946,23 €
Alectinib	73.479,06 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### **II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Juli 2019 in Kraft.**

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

Berlin, den 4. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Mittwoch, 23. Oktober 2019  
BAnz AT 23.10.2019 B6  
Seite 1 von 2

## Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 4. Juli 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. September 2019 (BAnz AT 15.10.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I.

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

#### **Brigatinib**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2018):

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ceritinib oder Alectinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Ceritinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

#### 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ca. 160 bis 1 060 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 Alunbrig® (Wirkstoff: Brigatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Mai 2019):

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

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

ALK-Nachweis

Der ALK-positive NSCLC-Status sollte vor der Einleitung der Behandlung mit Alunbrig® bekannt sein.

Ein validierter ALK-Test ist notwendig, um Patienten mit ALK-positivem NSCLC zu identifizieren (siehe Abschnitt 5.1). Die Bestimmung des ALK-positiven NSCLC-Status sollte von Laboratorien mit einer nachgewiesenen Erfahrung in der erforderlichen, speziellen Technik durchgeführt werden.

#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Brigatinib 1. Jahr	89 761,80 €
Brigatinib ab 2. Jahr	90 152,26 €

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



---

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ceritinib	66 946,23 €
Alectinib	73 479,06 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Juni 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Juli 2019 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Januar 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Brigatinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. April 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

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

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

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

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

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

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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brigatinib - Gemeinsamer Bundesausschuss

---



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

---

## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brigatinib

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Brigatinib
  - **Handelsname:** Alunbrig®
  - **Therapeutisches Gebiet:** Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
  - **Pharmazeutischer Unternehmer:** Takeda GmbH
- Fristen**
- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2019
  - **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.04.2019
  - **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.05.2019
  - **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2019
  - **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-01-15-D-434)

#### Modul 1

(PDF 206,3 kB)

#### Modul 2

(PDF 320,3 kB)

#### Modul 3

(PDF 879,6 kB)

#### Modul 4

(PDF 4,2 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 7,2 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Brigatinib (Alunbrig®)

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

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Brigatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ceritinib

---

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/434/>

15.04.2019 - Seite 1 von 3

*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 15.04.2019 veröffentlicht:

#### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 259,1 kB)

#### Stellungnahmeverfahren

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.05.2019
- Mündliche Anhörung: 27.05.2019  
Bitte melden Sie sich bis zum 20.05.2019 **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 155,5 kB)

#### Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.05.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Brigatinib - 2019-01-15-D-434*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 27.05.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.05.2019 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

#### Zugehörige Verfahren

**Letzte Änderungen** | als **RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. Mai 2019 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

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

---

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

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Takeda GmbH	06.05.2019
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	30.04.2018
Roche Pharma AG	03.05.2019
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	29.04.2019
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	29.04.2019
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)	17.04.2019
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.05.2019
MSD SHARP & DOHME GmbH	06.05.2019
Pfizer Pharma GmbH	06.05.2019
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	06.05.2019
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie	06.05.2019

### 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
<b>Takeda GmbH</b>						
Granold, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hahn, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kretz, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ratsch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG</b>						
Henschel, Dr. Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Moroni-Zentgraf, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Roche Pharma AG</b>						
Hackmann, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fecker, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Altmann, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gilg, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Erdmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)						
Grohé, Hr. Prof.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD SHARP & DOHME GmbH						
Pfau, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kaskel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Pfizer Pharma GmbH						
Brinkmann, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wohlleben, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

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

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

### **5.1 Stellungnahme der Takeda GmbH**

Datum	06.05.2019
Stellungnahme zu	Brigatinib (Alunbrig®)
Stellungnahme von	Takeda GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Brigatinib vom 11. April 2019 (1).</p> <p>Brigatinib ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden (2). Die Therapielandschaft in der vorliegenden Indikation ist außerordentlich dynamisch. Im Jahr 2012 wurde mit dem ALK-Inhibitor Crizotinib die erste zielgerichtete Therapie zur Behandlung von ALK-positiven NSCLC-Patienten zugelassen (3). Crizotinib hat die Prognose von Betroffenen im Vergleich zum damaligen Therapiestandard Chemotherapie deutlich verbessert. Dennoch erleiden die meisten Patienten innerhalb eines Jahres einen Progress unter Crizotinib (4). In der Folge wurden Ceritinib und Alectinib als ALK-Inhibitoren der zweiten Generation zur Behandlung von Patienten mit Crizotinib-Versagen zugelassen, die sich gegenüber Chemotherapie ebenfalls als wirksamer erwiesen haben (5, 6). Der therapeutische Bedarf dieser Patientenpopulation ist jedoch nach wie vor groß: Wie klinische Studien und Daten aus dem Versorgungsalltag belegen, erleidet die Mehrzahl der Patienten unter Ceritinib oder Alectinib innerhalb von 10 Monaten einen Progress oder verstirbt an der Erkrankung (5-11). Insbesondere die Entwicklung von Hirnmetastasen, die im Lauf der Erkrankung bei bis zu 70 % der Patienten auftritt (12), ist ein bedeutender Mortalitäts- und Morbiditätsfaktor (13, 14).</p> <p>Mit Brigatinib steht nun ein neuer ALK-Inhibitor für Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, zur Verfügung. Die Zulassung basierte vornehmlich auf der offenen, randomisierten, nicht vergleichenden Phase-II-Studie ALTA, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Brigatinib-Dosierungen untersucht wurden. Patienten erreichten unter Brigatinib (mit der zulassungsrelevanten Dosis von 180 mg qd mit einer 7-tägigen Einführungsphase von 90 mg qd) ein medianes Gesamtüberleben von 34,1 Monaten und ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 16,7 Monaten. Insbesondere zeigte Brigatinib eine hohe intrakranielle Wirksamkeit mit einem intrakraniellen medianen PFS von 18,4 Monaten und einer objektiven intrakraniellen Ansprechrate von 67 % bei guter Verträglichkeit (15, 16).</p> <p>Aufgrund der ausgesprochen dynamischen Entwicklung im Therapiegebiet des ALK-positiven NSCLC kam es in der kürzeren Vergangenheit zu Änderungen in den Therapiestandards in verschiedenen Linien, die auch zukünftig zu erwarten sind. Daher ist durch die notwendige Langfristigkeit bei Studienplanung und Laufzeit ein direkter Vergleich eines zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung über einen RCT oft nicht möglich. Der Nutzen bzw. Zusatznutzen neuer Behandlungsoptionen sowie ihr Stellenwert in der Therapielandschaft können somit häufig nur auf Basis indirekter Vergleiche abgeleitet werden.</p> <p>Im Nutzendossier zu Brigatinib wurde deshalb ein Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) und im Einzelfall ein historischer Vergleich zwischen Brigatinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib als bestverfügbare Evidenz dargestellt (16). Takeda nimmt mit Bedauern zur Kenntnis, dass das IQWiG in seiner Nutzenbewertung zu Brigatinib auf Basis des eingereichten Dossiers auf eine</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auseinandersetzung mit den klinischen Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Brigatinib verzichtete (1). Das Institut bezeichnet die vergleichende Darstellung als ungeeignet für den Nachweis des Zusatznutzens von Brigatinib und enthält sich der Interpretation der Ergebnisse des Matching-adjustierten indirekten Vergleiches ebenso wie der Methodik des Instrumentes. Die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie AP26113-13-301 (ALTA-1L), die neben der pivotalen randomisierten Studie ALTA im Rahmen des Zulassungsverfahrens der Europäische Arzneimittel-Agentur EMA übermittelt wurden und aus diesem Grund im Dossier dargestellt sind, blieben ebenso unberücksichtigt. Die Studie zeigt, dass Brigatinib auch bei Patienten ohne vorherige Behandlung mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor wirksam und sicher ist (17).</p> <p>Takeda möchte im Rahmen dieser Stellungnahme begründen, weshalb aus der verfügbaren Evidenz zu Brigatinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib die Bewertung des Zusatznutzens möglich und der Beantwortung der im Dossier vorliegenden Fragestellung dienlich ist. Außerdem geht Takeda auf die vorgebrachten Kritikpunkte hinsichtlich der Ermittlung der Patientenzahlen und der Literaturrecherche ein und führt aus, weshalb sowohl die Herleitung der Patientenzahlen als auch die angewandte Suchstrategie aus Sicht von Takeda keiner Änderung bedürfen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3	<p>Das IQWiG bezeichnet die vorgelegten indirekten Vergleiche als ungeeignet zur Ableitung eines Zusatznutzens von Brigatinib (1):</p> <p><i>I. „Der pU identifiziert keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich oder zum adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</i></p> <p><i>Der pU legt daher Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Dabei berücksichtigt er den zulassungskonformen Arm der Studie ALTA (90 mg/Tag für 7 Tage gefolgt von 180 mg/Tag Brigatinib) und den Ceritinib-Arm der Studie ASCEND-5 (750 mg/Tag nüchtern). Der pU führt einen matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC) als Hauptanalyse und einen einfachen Vergleich der beiden Studienarme als Sensitivitätsanalyse durch. Beide Verfahren sind nicht geeignet, um ergebnissichere Aussagen zu treffen, da durch die fehlende Randomisierung die Strukturgleichheit der Studienarme, auch trotz Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischen Faktoren in der Auswertung, nicht sichergestellt ist [7-9]. Die vom pU berechneten Effekte aus beiden Vergleichen sind für keinen der untersuchten Endpunkte aus den Kategorien Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene</i></p>	<p>Es liegen keine direkt vergleichenden Studien oder adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Brigatinib gegenüber Ceritinib vor. Für den Nachweis des Zusatznutzens von Brigatinib werden Ergebnisse aus dem zulassungskonformen Brigatinib-Arm der Studie ALTA und dem Ceritinib-Arm der Studie ASCEND-5 vorgelegt und miteinander verglichen: Einerseits anhand eines Matching-adjustierten indirekten Vergleichs (MAIC) in der Hauptanalyse und andererseits anhand eines naiven Vergleichs in einer Sensitivitätsanalyse.</p> <p>Der MAIC wird aufgrund gravierender methodischer Unsicherheiten nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Insgesamt entspricht die Datenlage aus dem MAIC einem nicht-kontrollierten Vergleich. Für entscheidende methodische Teilschritte im MAIC existieren bisher keine methodisch anerkannten, standardisierten Verfahren, z.B. zur Selektion der Baseline-Charakteristika und Schätzung der Gewichte der Patienten. Ebenso liegen für das Angleichen der Patientenpopulationen aus beiden Studien auf Ebene individueller Patientendaten (IPD) und virtueller individueller Patientendaten (VIPD) bislang keine methodischen Publikationen vor. Zudem können die Kriterien für die Auswahl der Klinikärzte und die genaue Ermittlung der Kollinearität (insbesondere das Untersuchen der paarweisen Multikollinearität)</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Lebensqualität und Nebenwirkungen groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der im Nutzendossier zu Brigatinib vorgelegte Matching-adjustierte indirekte Vergleich (MAIC) stellt die aktuell bestverfügbare Evidenz für einen medizinischen Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib dar. Takeda teilt die Einschätzung des IQWiG, dass indirekte Vergleiche auch bei Adjustierung bezüglich prognostischer Faktoren bzw. Effektmodifikatoren ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen. Dies wurde im Nutzendossier zu Brigatinib bei der Ableitung des Zusatznutzens zu allen dargestellten Endpunkten und in der Gesamtbewertung berücksichtigt (16). So wurde z. B. der Zusatznutzen für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben trotz einer erheblichen und bisher nicht erreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Brigatinib unter Würdigung des Verzerrungspotenzials des indirekten Vergleichs auf „nicht quantifizierbar“ herabgestuft (16), obwohl sich nach dem aktuellen Methodenpapier des IQWiG aus den Schätzwerten für die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls des Hazard Ratios von 0,75 für das Gesamtüberleben und 0,34 für das progressionsfreie Überleben ein erheblicher Zusatznutzen ableiten lassen würde (18).</p>	<p>nicht nachvollzogen werden. Daraus ergibt sich insgesamt das Risiko einer hohen Verzerrung (Selektionsbias) und einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung, welches durch das Fehlen eines Brückenkomparators zusätzlich verstärkt wird. Darüber hinaus besteht die inhaltliche Problematik, dass durch den MAIC auf eine Vortherapiesituation mit Chemotherapie adjustiert wird, die nicht (mehr) die derzeitige Versorgungsrealität der TKI-Vorbehandlung abbildet.</p> <p>Für die in der Sensitivitätsanalyse dargestellten Ergebnisse des naiven Vergleichs zweier Studien ohne Berücksichtigung der strukturellen Unterschiede ist keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitbar.</p> <p>Als unterstützende Evidenz werden für Brigatinib in nicht vergleichender Form die Ergebnisse des zulassungskonformen Brigatinib-Arms der Studie ALTA, AP26113-11-101 und ALTA-1L dargestellt. Aus der nicht vergleichenden Darstellung der Brigatinib-Ergebnisse aus den Studien ALTA und AP26113-11-101 ergibt sich kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist. Da die Patienten in der Studie ALTA-1L aufgrund der fehlenden Vorbehandlung mit Crizotinib nicht den Patienten der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen und im Kontrollarm mit Crizotinib</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gleichwohl ist der vorgelegte MAIC aus Sicht von Takeda ausreichend valide, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib zu beurteilen und den Stellenwert von Brigatinib in der vorliegenden Indikation zu begründen. Dies ergibt sich aus:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. der durch die Literatur belegten Validität des MAIC (19),</li> <li>2. dem erheblichen Behandlungseffekt von Brigatinib auf das progressionsfreie Überleben (16), der als dramatisch bezeichnet werden könnte,</li> <li>3. den studienübergreifend konsistenten überlegenen Behandlungseffekten gegenüber Ceritinib, aber auch Alectinib (20),</li> <li>4. der Konsistenz zwischen den Ergebnissen des MAIC und des historischen Vergleichs (16, 21).</li> </ol> <p><b>Zu 1: Der Matching-adjustierte indirekte Vergleich (MAIC) ermöglicht eine hinreichend gute Effektschätzung.</b></p> <p>Im Nutzendossier zu Brigatinib wurden für den MAIC der zulassungskonforme Brigatinib-Arm aus der pivotalen randomisierten Zulassungsstudie ALTA und der Ceritinib-Arm aus der randomisierten kontrollierten Studie ASCEND-5 herangezogen (16). In beiden Studien wurden Patienten mit fortgeschrittenem,</p>	<p>behandelt wurden, lässt sich aus diesen Ergebnissen keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p>Da keine Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, ist ein Zusatznutzen von Brigatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ALK-positiven, Crizotinib-vorbehandelten NSCLC eingeschlossen. Um eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Studienarme zu gewährleisten, wurden die Patientenpopulationen in Bezug auf prognostische Faktoren bzw. Effektmodifikatoren angeglichen. Die Selektion dieser Faktoren erfolgte auf Basis von studienübergreifender Erhebung (ja oder nein), Kollinearitätsdiagnostik und der Einschätzung von fünf Experten in der Behandlung des ALK-positiven NSCLC. Insgesamt wurden folgende Baselinecharakteristika als Kovariaten für die statistischen Modelle zur Effektschätzung berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter</li> <li>- Geschlecht</li> <li>- ECOG-Status (2)</li> <li>- Hirnmetastasen (ja)</li> <li>- Vorherige Chemotherapie (ja)</li> <li>- Crizotinib als letzte vorherige Behandlung (ja)</li> <li>- Anzahl an vorherigen antineoplastischen Therapien (3+)</li> <li>- Raucherstatus (nie)</li> <li>- Asiatische Patienten (ja)</li> </ul> <p>Durch die umfangreiche Adjustierung bezüglich der genannten Faktoren ist davon auszugehen, dass eine hohe Strukturgleichheit</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Studienarme gegeben und eine Verzerrung der Schätzung des Behandlungseffekts erheblich reduziert ist. Der MAIC ist aus Sicht von Takeda somit eine geeignete Methode, um einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib abzuleiten.</p> <p>Dies wird gestützt durch eine Simulationsstudie von Kühnast et al., in welcher der MAIC und der indirekte Vergleich nach Bucher hinsichtlich der Zuverlässigkeit ihrer Schätzungen in für die Onkologie maßgeblichen Ereigniszeitendpunkten anhand virtueller Daten evaluiert wurden (19). Simuliert wurden drei Szenarien (identische Studienpopulation, sich unterscheidende Studienpopulationen ohne Interaktionen, sich unterscheidende Studienpopulationen mit Interaktionen zwischen Behandlungseffekt und Effektmodifikatoren), in denen verschiedene angenommenen wahre Effekte (die sich in einer randomisierten kontrollierten Studie nachweisen lassen würden) in Form von Hazard Ratios vorgegeben waren.</p> <p>Die Simulationsstudie zeigte, dass der MAIC in der Schätzung der Effekte dem Bucher-Vergleich bei vergleichbaren Studienpopulationen und sich unterscheidenden Studienpopulationen ohne Interaktion ebenbürtig ist. Beim Vergleich zwischen sich unterscheidenden Studienpopulationen mit Interaktionen zwischen Behandlungseffekt und Effektmodifikatoren zeigte sich der MAIC dem Bucher-Vergleich sogar überlegen. Während der MAIC unverzerrte (verglichen mit dem RCT praktisch</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>identische) Effektschätzer ergab, wurden die Hazard Ratios mittels Bucher-Vergleich unterschätzt, was eine Überschätzung des Behandlungseffekts impliziert (19).</p> <p><b>Zu 2: Mit Brigatinib konnte für das progressionsfreie Überleben ein erheblicher Behandlungseffekt gezeigt werden, der als dramatisch bezeichnet werden könnte.</b></p> <p>Der im Dossier vorlegte MAIC ergab in Bezug auf das progressionsfreie Überleben für Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib ein Hazard Ratio von <math>&lt; 0,2</math> (HR [95 % KI]: 0,19 [0,11; 0,34]) (16). Der berechnete Effekt entspricht einem relativen Risiko für ein PFS-Ereignis von <math>&gt; 5</math> (Ceritinib vs. Brigatinib) und stellt gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 5.0 einen dramatischen Effekt dar, der nicht mehr plausibel allein durch eine Verzerrung erklärt werden kann (18, 22).</p> <p><b>Zu 3: Konsistent bessere Wirksamkeit von Brigatinib</b></p> <p>Gemäß des im Nutzendossier zu Brigatinib dargestellten Matching-adjustierten indirekten Vergleichs (MAIC) erwies sich Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte Gesamtüberleben (median: 27,73 vs. 18,1 Monate, HR [95 %-KI]: 0,40 [0,22; 0,75]) und progressionsfreies Überleben (median: 21,13 vs. 5,4 Monate, HR: 0,19 [0,11; 0,34]) als statistisch signifikant</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>überlegen (16).</p> <p>Diese Effekte bestätigen die Ergebnisse eines von Reckamp et al. durchgeführten MAIC, der auf dem zulassungskonformen Brigatinib-Arm der randomisierten ALTA-Studie und den Studien ASCEND-1 und ASCEND-2 zu Ceritinib basierte (20). In dieser Untersuchung wurden die Patientenpopulation bezüglich der Baselinecharakteristika Alter, Geschlecht, Ethnizität, ECOG-Status, Hirnmetastasen und vorherige Chemotherapie sowie zusätzlich bezüglich Raucherstatus (Raucher; ASCEND-1) bzw. Crizotinib als letzte Behandlung (ASCEND-2) angeglichen.</p> <p>Die Analyse ergab, dass Brigatinib gegenüber der Behandlung mit Ceritinib (ASCEND-2) mit einem statistisch signifikant verlängerten Gesamtüberleben (OS) verbunden war (median: 27,6 Monate vs. 14,9 Monate, HR [95 % KI]: 0,33 [0,17; 0,63]); in ASCEND-1 wurde der Endpunkt nicht erhoben. In Bezug auf das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) zeigte Brigatinib ebenfalls statistisch signifikante Überlegenheit (ASCEND-1: 15,7 vs. 6,9 Monate, HR [95 % KI]: 0,38 [0,26; 0,57]; ASCEND-2: 18,3 vs. 7,2 Monate, HR: 0,33 [0,20; 0,45]) (20).</p> <p>Folglich demonstrierte Brigatinib anhand der Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben studienübergreifend eine signifikant bessere Wirksamkeit. Aus Sicht von Takeda stellen die signifikanten und konsistenten Effekte aus den MAIC-Analysen einen klaren Widerspruch zur Auffassung des</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IQWiG dar, nach der nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Effekte ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten (1), da das implizieren würde, dass Verzerrungen über alle indirekten Vergleiche hinweg ausschließlich zugunsten von Brigatinib vorliegen würden.</p> <p>Reckamp et al. untersuchten weiterhin die Wirksamkeit von Brigatinib im Vergleich zu Alectinib, einem weiteren ALK-Inhibitor der zweiten Generation. Hierzu wurde der zulassungskonforme Arm der ALTA-Studie mit den Studien NP28761 und NP28673 zu Alectinib im Rahmen eines MAIC verglichen. Die Analyse zum medianen progressionsfreien Überleben ergab statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Brigatinib (NP28761: 17,6 vs. 8,2 Monate, HR: 0,56 [0,36; 0,86]; NP28673: 17,6 vs. 8,9 Monate, HR: 0,61 [0,40; 0,93]). In Bezug auf das mediane Gesamtüberleben war Brigatinib der Behandlung mit Alectinib numerisch, jedoch nicht signifikant überlegen (NP28761: 27,6 vs. 22,7 Monate, HR: 0,70 [0,42; 1,16]; NP28673: 27,6 vs. 26,0 Monate, HR: 0,66 [0,39; 1,09]) (20).</p> <p><b>Zu 4: Konsistente Ergebnisse zwischen MAIC und historischem Vergleich</b></p> <p>Wie dem Nutzendossier zu Brigatinib entnommen werden kann, sind die Ergebnisse des MAIC vergleichbar mit den in den Studien</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ALTA und ASCEND-5 beobachteten Behandlungseffekten, die im Rahmen des historischen Vergleichs naiv miteinander verglichen wurden (Effektmaß Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib, jeweils MAIC vs. historischer Vergleich) (16):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtüberleben: HR [95 %-KI]: <b>0,40</b> [0,22; 0,75] vs. <b>0,48</b> [0,31; 0,76]</li> <li>- progressionsfreies Überleben: HR: <b>0,19</b> [0,11; 0,34] vs. <b>0,28</b> [0,19; 0,41]</li> <li>- objektive Ansprechrate: OR: <b>2,56</b> [1,06; 6,18] vs. <b>2,01</b> [1,18; 3,43]</li> <li>- Appetitverlust: HR: <b>0,37</b> [0,20; 0,69] vs. <b>0,42</b> [0,30; 0,61]</li> <li>- Diarrhö: HR: <b>0,50</b> [0,31; 0,80] vs. <b>0,40</b> [0,28; 0,57]</li> <li>- Übelkeit und Erbrechen: HR: <b>0,57</b> [0,38; 0,85] vs. <b>0,46</b> [0,33; 0,64]</li> <li>- soziale Funktion: HR: <b>0,68</b> [0,35; 1,34] vs. <b>0,62</b> [0,43; 0,88]</li> </ul>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- körperliche Funktion: HR: <b>1,09</b> [0,60; 1,98] vs. <b>0,91</b> [0,62; 1,35]</li> <li>- Rollenfunktion: HR: <b>1,08</b> [0,62; 1,89] vs. <b>0,92</b> [0,65; 1,32]</li> <li>- schwere unerwünschte Ereignisse: HR: <b>0,49</b> [0,30; 0,79] vs. <b>0,55</b> [0,40; 0,76]</li> <li>- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: HR: <b>0,76</b> [0,37; 1,55] vs. <b>0,90</b> [0,61; 1,34]</li> <li>- unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten: HR: <b>0,32</b> [0,07; 1,47] vs. <b>0,45</b> [0,21; 0,99]</li> </ul> <p>Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 5.0 erreichen die Effekte des historischen Vergleichs zu allen dargestellten Endpunkten im Hinblick auf die inferenzstatistische Schwellenwerte für relative Effektmaße zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens mindestens die Dimension der Effekte des adjustierten Vergleichs (16, 18).</p> <p>Die Konsistenz zwischen den Ergebnissen des MAIC und des historischen Vergleichs ist ein weiterer Beleg für die deutliche Überlegenheit von Brigatinib gegenüber Ceritinib. In diesem Kontext hat die Evidence Review Group (ERG) des National</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Institute for Health and Care Excellence (NICE) in dem endgültigen Bewertungsbericht zu Brigatinib einen vorgelegten MAIC als geeignetes Verfahren bezeichnet, um Brigatinib und Ceritinib miteinander vergleichen und eine Schlussfolgerung zum Zusatznutzen von Brigatinib ableiten zu können (21). Dies wurde unter anderem dadurch begründet, dass eine weitgehende Konsistenz zwischen den Ergebnissen des MAIC und des historischen Vergleichs besteht („The ERG agreed with the company that there was broad consistency of the results between the MAIC and naive ITC approaches.“). Für den MAIC wurden die Studien ALTA und AP26113-11-101 zu Brigatinib und die Studien ASCEND-2 und ASCEND-5 zu Ceritinib herangezogen. Hierbei zeigte sich, dass Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib das Gesamtüberleben um 16 bis 19 Monate und das progressionsfreie Überleben um 9 bis 10 Monate verlängerte (21).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die in Dossier und Stellungnahme präsentierte Evidenz wird für die Nutzenbewertung heran- und einer dezidierten Prüfung unterzogen. Dies sollte insbesondere neben einer ausführlichen Bewertung der dargestellten Methodik auch die Auseinandersetzung mit der Operationalisierung und Patientenrelevanz der präsentierten Endpunkte wie Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrare, objektive intrakranielle Ansprechrare,</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit umfassen.	
S. 11	<p>Das IQWiG kritisiert die Strategie zur Identifikation von Studien zu weiteren Untersuchungen und bezeichnet die Einschränkung auf den Studientyp RCT als nicht sachgerecht (1):</p> <p><i>„Weitere Untersuchungen – Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien</i></p> <p><i>Zur Identifikation von Studien zu weiteren Untersuchungen stellt der pU in Modul 4 A keine Einschlusskriterien dar.</i></p> <p><i>Allerdings beschränkt der pU auch seine weiteren Untersuchungen auf den Studientyp der RCT. Diese Beschränkung ist nicht sachgerecht, da für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien auch nicht randomisierte oder 1-armige Studien relevant sein können.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b> Die von Takeda gewählte Strategie zur Identifizierung relevanter</p>	<p>Liegen keine direkten Vergleichsstudien für das neue Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor oder lassen diese keine Aussagen über den Zusatznutzen zu, können verfügbare klinische Studien, vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte Studien, für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, die sich für einen indirekten Vergleich gegenüber dem Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen und somit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen. (Kapitel 5, § 5 Absatz 5, Satz 3 VerfO des G-BA)</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studien für einen indirekten Vergleich erfolgte unter Berücksichtigung von § 5 Abs. 5 S. 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA. Demnach sollen, sofern keine direkten Vergleichsstudien für das neue Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder keine Aussagen über den Zusatznutzen zulassen, verfügbare klinische Studien, vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte Studien, für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, die sich für einen indirekten Vergleich gegenüber dem Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen und somit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen (23).</p> <p>Mit der Beschränkung auf Studien der höchsten Evidenzgüte folgt Takeda dem Ziel den Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Ceritinib auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz abzuleiten.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aus Sicht von Takeda sind keine Änderungen notwendig, da die Suche nach Studien für indirekte Vergleiche gemäß der Verfahrensordnung des G-BA durchgeführt wurde.</p>	
S. 13	Nach Auffassung des IQWiG war der Ausschluss der ASCEND-8 nicht gerechtfertigt (1):	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Durch Überprüfung des Studienpools wurde 1 RCT (die Studie ASCEND-8 [11]) zu Ceritinib gefunden. Gemäß seinen Einschlusskriterien hätte der pU diese RCT bei der Suche in bibliografischen Datenbanken finden und ins Volltextscreening einschließen müssen. Der pU hat diese Studie bei der Suche in Studienregistern (NCT02299505 [13]) gefunden und mit der Begründung A1 Patientenpopulation ausgeschlossen. Dieser Ausschluss ist nicht gerechtfertigt, da etwa 50 % der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation entsprechen. Der pU hätte die Studie daher einschließen und dann prüfen müssen, ob für diese Teilpopulation separate Auswertungen verfügbar sind.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Takeda stimmt dem IQWiG zu, dass der bei der Suche in Studienregistern dokumentierte Ausschlussgrund, nicht der zutreffende ist und möchte die Gründe für die Nichteignung der Studie im Folgenden genauer erläutern.</p> <p>Zunächst ist festzustellen, dass es sich bei der Studie ASCEND-8, anders als vom IQWiG dargelegt, um keine RCT handelt (24). Bei den zugrunde gelegten Einschlusskriterien konnte diese Studie, entgegen der Äußerung des IQWiG, nicht im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden. Takeda widerspricht in diesem Aspekt der Auffassung des IQWiG. Mit dem</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ziel, die bestverfügbare Evidenz für einen indirekten Vergleich heranzuziehen, wurde die Recherche, wie an anderer Stelle in dieser Stellungnahme genauer ausgeführt, auf RCTs beschränkt. Dementsprechend, so möchte Takeda einräumen, hätte der zutreffende Ausschlussgrund bei der Suche in Studienregistern im Dossier mit A6 Studiendesign angegeben werden sollen.</p> <p>Weiterhin wäre ein indirekter Vergleich mit ASCEND-8 aus einer Vielzahl von Gründen nicht möglich gewesen. Dazu soll das Design der Studie im Folgenden genauer beschrieben werden.</p> <p>Bei der Studie ASCEND-8 handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-I-Studie, die aus zwei Teilen besteht. In Teil 1 der Studie wurden die Pharmakokinetik und Sicherheit von Ceritinib in den Dosierungen 450 mg/Tag, 600 mg/Tag (jeweils mit einer Mahlzeit) und 750 mg/Tag (nüchtern) bei Patienten untersucht, die therapienaiv waren oder mit einer Chemotherapie und/oder Crizotinib vorbehandelt waren. Teil 2 der Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib in unbehandelten Patienten (24).</p> <p>Die Patientenpopulation, die im ersten Teil der Studie eingeschlossen wurde, deckt sich, wie vom IQWiG korrekt festgestellt, teilweise mit der Zielpopulation von Brigatinib. Da jedoch ausschließlich die Pharmakokinetik und Sicherheit von Ceritinib untersucht wurde und darüber hinaus zu den Sicherheitsendpunkten nur Ereignisraten erhoben wurden, war die</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Durchführbarkeit eines Vergleichs zur Sicherheit bzw. Verträglichkeit bei medianen Nachbeobachtungszeiten von 4,14 Monaten (Teil 1 von ASCEND-8) bzw. 24,3 Monaten (Arm B der ALTA-Studie zu Brigatinib) nicht gegeben.</p> <p>Zudem liegen keine separaten Auswertungen für Patienten der vorliegenden Indikation vor.</p> <p>Darüber hinaus ist ein Vergleich zwischen Brigatinib und Ceritinib zur Wirksamkeit nicht möglich, da im ersten Teil der ASCEND-8 keine Wirksamkeitsendpunkte erhoben wurden und im zweiten Teil der Studie nur behandlungsnaive Patienten eingeschlossen wurden, die nicht der Zielpopulation von Brigatinib entsprechen (24). Ein Ausschluss der Studie ASCEND-8 bei der Suche in Studienregistern hätte demnach neben der Begründung A6 Studiendesign mit den Begründungen A4 Endpunkte und A5 Studiendauer erfolgen können.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aus Sicht von Takeda sind keine Änderungen notwendig, da sich die Studie ASCEND-8 aus einer Vielzahl von Gründen für einen indirekten Vergleich nicht eignet.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7	<p>Nach Auffassung des IQWiG kann der Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber Ceritinib nicht auf Basis der für die Zulassung und Nutzenbewertung von Ceritinib relevanten Studie ASCEND-5 abgeleitet werden.</p> <p><i>„Die zugelassene Dosis von Ceritinib wurde im April 2018 [10] auf Basis der Ergebnisse der Dosisoptimierungsstudie ASCEND-8 [11] von 750 mg/Tag nüchtern auf 450 mg/Tag mit einer Mahlzeit geändert. Die Änderung der Dosis wurde damit begründet [12], dass unter 450 mg/Tag mit einer Mahlzeit weniger gastrointestinale unerwünschte Ereignisse auftraten als unter 750 mg/Tag nüchtern. In der vom pU betrachteten Studie ASCEND-5 wurde Ceritinib in der Dosis von 750 mg/Tag nüchtern verabreicht. Dies ist ein weiterer Grund, der gegen die Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten Ergebnisse bei der Ableitung eines Zusatznutzens von Brigatinib vs. Ceritinib spricht.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>In Anbetracht fehlender Daten zur Wirksamkeit der kürzlich zugelassenen reduzierten Dosis von Ceritinib (450 mg/Tag mit einer Mahlzeit) sowie der anderen beschriebenen Limitationen wird deutlich, dass der von Takeda im Dossier präsentierte indirekte Vergleich auf Basis der zulassungsbegründenden ALTA-Studie zu Brigatinib und der Phase-III-RCT zu Ceritinib in höherer Dosierung (750 mg/Tag nüchtern) der bestverfügbaren Evidenz gegenüber der</p>	<p>Für den Nachweis des Zusatznutzens von Brigatinib als Monotherapie des Crizotinib-vorbehandelten, ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus Vergleichen einzelner Arme der Studien ALTA und ASCEND-5 vorgelegt.</p> <p>In der Hauptanalyse vergleicht der pharmazeutische Unternehmer den zulassungskonformen Brigatinib-Arm der Studie ALTA und den Ceritinib-Arm der Studie ASCEND-5 über einen Matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC). In einer Sensitivitätsanalyse werden zudem beide Studienarme naiv miteinander verglichen.</p> <p>Der MAIC ist mit gravierenden methodischen Unsicherheiten behaftet, [...] aufgrund derer der MAIC nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird.</p> <p>Da keine Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, ist ein Zusatznutzen von Brigatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Das ist auch darin begründet, dass nach erfolgter Dosisreduzierung auf 450 mg/Tag mit einer Mahlzeit eine erneute Nutzenbewertung von Ceritinib unterblieb, sodass davon auszugehen ist, dass hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit keine Unterschiede im Vergleich zur Zulassungsbegründenden Darreichung von 750 mg/Tag (nüchtern) vorliegen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aus Sicht von Takeda sind keine Änderungen notwendig, da sich die Studie ASCEND-8 aus einer Vielzahl von Gründen für einen indirekten Vergleich nicht eignet.</p>	
S. 20	<p>Das IQWiG bezeichnet die Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation als unterschätzt und führt dies zu einem auf methodische Abweichungen bei der Berechnung des Ausgangswertes zurück (1):</p> <p><i>„Im Vergleich zu der Ausgangsbasis, die in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Alectinib im Jahr 2017 [19] ausgewiesen wurde (80 700 bis 136 909 Patientinnen und Patienten), ist die vom pU ermittelte Ausgangsbasis (69 770 bis 116 823 Patientinnen und Patienten) deutlich niedriger. Hierfür kommen</i></p>	<p>Dem Beschluss werden die Angaben zu Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt aus dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Alectinib vom 19. Oktober 2017 zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>folgende Ursachen infrage: In bisherigen Vorgehensweisen wurde die 5-Jahres-Prävalenz für das jeweilige Betrachtungsjahr in der Regel basierend auf den berichteten 5-Jahres-Prävalenzen der Vorjahre geschätzt. Die Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz in Modul 3 A des Dossiers wurden dagegen vom pU basierend auf den Angaben zur Inzidenz und Überlebensraten des ZfKD bzw. des RKI anhand einer eigenen Berechnung hergeleitet. Dabei weicht die Berechnungsmethode zur Bestimmung der 5-Jahres-Prävalenz des pU von der des ZfKD ab. Das ZfKD bestimmt laut einer Publikation von Kraywinkel et al. aus dem Jahr 2014 [21] die 5-Jahres-Prävalenz nach der Methode von Pisani [22]. Im Abgleich mit dem Vorgehen des ZfKD führt die gewählte Berechnungsmethode des pU für die Untergrenze zu einer niedrigeren Ausgangsbasis.</i></p> <p><i>Die Obergrenze bestimmt der pU, indem er die Inzidenzen der Jahre 2015 bis 2018 mit den Überlebensraten der Jahre 1 bis 4 aus der vom pU durchgeführten Datenbankabfrage beim ZfKD multipliziert. Anschließend zieht er die gesamte Inzidenz des Jahres 2019 hinzu. Legt man als Ausgangsbasis für die Berechnung der Obergrenze die Addition der 5-Jahres-Prävalenz des Vorjahres und der Inzidenz des Betrachtungsjahres zugrunde, führt das Vorgehen des pU hier ebenfalls zu einer zu geringen Ausgangsbasis, da die Inzidenzen der Jahre 2015 bis 2018 nur 4 Jahre abbilden und somit nicht die vollständige 5-Jahres-Prävalenz des Vorjahres erfassen.“</i></p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Takeda widerspricht der Auffassung des IQWiG. Die vom IQWiG angeführte Berechnung zur Herleitung der Obergrenze aus dem Beschluss zu Alectinib führt zu einer starken Überschätzung der 5-Jahresprävalenz, da sie insgesamt 6 Berichtsjahre abbildet (25).</p> <p>Aus diesem Grunde hat sich Takeda entschieden, die 5-Jahresprävalenz ausgehend von den Neuerkrankungsraten und Überlebensraten von insgesamt 5 Jahren zu berechnen. Dieses Vorgehen ist konsistent mit der Methodik von Pisani (26).</p> <p>Für die Berechnung der Untergrenze geht Takeda von der Annahme aus, dass alle Patienten zu Beginn eines Jahres erkranken. Für die Berechnung der Obergrenze geht Takeda davon aus, dass alle Patienten am Ende eines Jahres erkranken. Pisani benutzt für seinen mittleren Schätzwert die Annahme, dass alle Patienten in der Mitte eines Jahres erkranken.</p> <p>Für die Berechnung der Obergrenze im zitierten Alectinib-Beschluss wird die Summe aus der berichteten 5-Jahres-Prävalenz nach Pisani und der aktuellen Inzidenz berechnet. Auf diese Weise gehen insgesamt 6 statt 5 Berichtsjahre in die Berechnung ein, da das letzte Berichtsjahr doppelt gewichtet wird. Dieses Vorgehen weicht deutlich von der Pisani-Methodik ab und führt dadurch zu einer unangemessenen Überschätzung der Patientenzahlen.</p> <p>Das Vorgehen von Takeda beruht hingegen sowohl für die</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Berechnung der Untergrenze als auch für die Berechnung der Obergrenze auf der publizierten Methodik (26).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aus Sicht von Takeda sind keine Änderungen notwendig, da die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation plausibel berechnet wurde.</p>	
S. 21	<p>Das IQWiG bezeichnet die Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation als unterschätzt und führt dies zum anderen auf eine für das Institut nicht nachvollziehbare Einschränkung der Zielpopulation in Schritt 5 zurück:</p> <p><i>„Zu 5) Anteil der Patientinnen und Patienten, die für eine weitere systemische Therapie infrage kommen</i></p> <p><i>Der pU schließt nur die Patientinnen und Patienten in die Zielpopulation ein, die nach einer Crizotinib-Behandlung für eine weitere systemische Therapie infrage kommen und verweist für den Anteilswert auf die Tragenden Gründe zum Beschluss zu Alectinib aus dem Jahr 2017 [19]. Der darin ausgewiesene Anteil wurde jedoch lediglich verwendet, um die Zielpopulation in 2 Fragestellungen aufzuteilen (Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt bzw. nicht infrage kommt). Eine Therapie mit Docetaxel oder</i></p>	<p>Dem Beschluss werden die Angaben zu Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt aus dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Alectinib vom 19. Oktober 2017 zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Pemetrexed wurde darüber hinaus vom G-BA inzwischen nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie der vorliegenden Zielpopulation vorgesehen. Für Brigatinib ist die Verwendung dieses Anteilswertes und damit die zusätzliche Einschränkung der Zielpopulation auf die Patientengruppe, für die eine Behandlung mit diesen systemischen Therapien infrage kommt, nicht nachvollziehbar. Aus diesem Grund geht aus diesem Rechenschritt eine Unterschätzung der Zielpopulation hervor.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Takeda weist darauf hin, dass sich der ausgewiesene Anteil von 80,9 % mitnichten auf die, wie vom IQWiG behauptet, definierte Zielpopulation bezieht. Vielmehr begründet der G-BA die Festlegung dieses Anteilswertes mit dem Bemühen um Konsistenz zu vorangegangenen Nutzenbewertungen der gleichen Indikation. Demzufolge leitet sich der zitierte Anteilswert nicht aus der Nutzenbewertung von Alectinib her (auch wenn dieser aus diesem Verfahren zitiert wurde), sondern ist vielmehr eine Synthese des G-BA aus vorangegangenen Verfahren, welche Takeda im Sinne der vom G-BA angestrebten Konsistenz übernommen hat.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aus Sicht von Takeda sind keine Änderungen notwendig, da die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation plausibel berechnet wurde.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 754. Brigatinib (NSCLC) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Auftrag A19-08, Version 1.0, Stand: 11.04.2019; [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2883/2019-01-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Brigatinib-D-434.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2883/2019-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Brigatinib-D-434.pdf); letzter Zugriff am 02.05.2019. 2019.
2. Takeda. Fachinformation Alunbrig® Filmtabletten. Stand: Dezember 2018. 2018.
3. Europäische Arzneimittelagentur. Crizotinib (Xalkori®) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_de.pdf); letzter Zugriff am 02.05.2019. 2019.
4. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(23):2167-77.
5. Novello S, Mazieres J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland A, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(6):1409-16.
6. Shaw AT, Kim TM, Crino L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(7):874-86.
7. Barlesi F, Zeaiter A, Dingemans AMC, Balas B, Hughes B, Kim DW, et al. Updated efficacy and safety from the global phase II NP28673 study of alectinib in patients (pts) with previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl\_6).
8. Camidge R, Gadgeel S, Ou S-H, Gandhi L, Riely G, Cetnar J, et al. MA07.02 Updated Efficacy and Safety Data from the Phase 2 NP28761 Study of Alectinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer 2017. S378 p.
9. Crinò L, Ahn M-J, De Marinis F, Groen HJM, Wakelee H, Hida T, et al. Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity With Ceritinib in Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(24):2866-73.
10. Jahanzeb M, Lin HM, Pan X, Hou P, Yin Y, Nordstrom BL, et al. 1398P Real-world progression-free survival of patients on anaplastic lymphoma kinase (ALK) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*. 2018;29(suppl\_8).
11. Kim DW, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM, Camidge DR, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(4):452-63.

12. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(22):2490-8.
13. Guerin A, Sasane M, Zhang J, Culver KW, Dea K, Nitulescu R, et al. Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. *Journal of medical economics*. 2015;18(4):312-22.
14. Mehta MP. The controversy surrounding the use of whole-brain radiotherapy in brain metastases patients. *Neuro-oncology*. 2015;17(7):919-23.
15. Huber RM, Kim D-W, Ahn M-J, Langer CJ, Tiseo M, West H, et al. Brigatinib (BRG) in crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy updates and exploratory analysis of CNS ORR and overall ORR by baseline (BL) brain lesion status. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15\_suppl):9061-.
16. Takeda GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Brigatinib (Alunbrig®). Takeda GmbH. Modul 4 A - Alunbrig® als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen, NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden. 2019.
17. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;379(21):2027-39.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017; <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>; letzter Zugriff am 02.05.2019. 2017.
19. Kuhnast S, Schiffner-Rohe J, Rahnenfuhrer J, Leverkus F. Evaluation of Adjusted and Unadjusted Indirect Comparison Methods in Benefit Assessment. A Simulation Study for Time-to-event Endpoints. *Methods of information in medicine*. 2017;56(3):261-7.
20. Reckamp K, Lin HM, Huang J, Proskorovsky I, Reichmann W, Krotneva S, et al. Comparative efficacy of brigatinib versus ceritinib and alectinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Current medical research and opinion*. 2019;35(4):569-76.
21. National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal document - Brigatinib for treating ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer after crizotinib; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta571/documents/appraisal-consultation-document>; letzter Zugriff am 02.05.2019. 2019.
22. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ (Clinical research ed)*. 2007;334(7589):349-51.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 und

in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 16. August 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT am 05.03.2019 B2 und in Kraft getreten am 06. März 2019 2019.

24. Cho BC, Kim DW, Bearz A, Laurie SA, McKeage M, Borra G, et al. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2017;12(9):1357-67.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Dossier (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib. Vom 19. Oktober 2017. 2017. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4600/2017-10-19\\_AM-RL-XII\\_Alectinib\\_D-281\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4600/2017-10-19_AM-RL-XII_Alectinib_D-281_TrG.pdf); letzter Zugriff am 03.05.2019. 2017.

26. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. International journal of cancer. 2002;97(1):72-81.

## 5.2 Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	30.04.2019
Stellungnahme zu	Brigatinib – Alunbrig® (Lungenkarzinom)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>II. Am 15.04.2019 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 Brigatinib (Alunbrig®).</p> <p>Brigatinib ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden (Europäische Kommission, 2019).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zum Ergebnis „Zusatznutzen nicht belegt“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2019).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen;</li><li>• lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter</li></ul>	<p>Die Ausführung wurde zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Chemotherapie fortschreitet</p> <p>(Europäische Kommission, 2018a) sowie für den Wirkstoff Nintedanib die Marktzulassung</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie</li></ul> <p>(Europäische Kommission, 2018b) erhalten.</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Brigatinib.</p>	
<p><b>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>1. Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Brigatinib einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2019).</p> <p>2. 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>	<p>Die Ausführung wurde zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p><b>3.</b> 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><b>4.</b> Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	<p>Die Ausführung wurde zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</b></p> <p><b>5.</b> Nach Auffassung von BI ist es unzureichend, wenn lediglich ein Patientenvertreter zur Beantwortung von Fragestellungen vom IQWiG herangezogen wird. Auch hier wäre eine Beteiligung von mehreren Betroffenen bei zukünftigen Verfahren wünschenswert.</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der Patientenvertreter auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben, auch zu diesen Fragen Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p>	<p>Die Ausführung wurde zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</b></p>	<p>Die Ausführung wurde zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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

## Literaturverzeichnis

- [1] Europaeische Kommission. 2018a. Giotrif - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h879.htm> [Aufgerufen am 30.10.2018].
- [2] Europaeische Kommission. 2018b. Vargatef - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h954.htm> [Aufgerufen am 30.10.2018].
- [3] Europaeische Kommission. 2019. Alunbrig - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1264.htm> [Aufgerufen am 29.04.2019].
- [4] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2019. IQWiG-Berichte – Nr. 754 Brigatinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/434/> [Aufgerufen am 29.04.2019].

### 5.3 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	03.Mai.2019
Stellungnahme zu	Brigatinib/Alunbrig®
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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)
Seite 3	<p>Anmerkung:</p> <p>Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legt Ceritinib als die alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Patienten im Anwendungsgebiet fest.</p> <p>Alectinib hätte ebenfalls als ZVT berücksichtigt werden sollen, da die Grundsätze der Verfahrensordnung nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 erfüllt sind: Alectinib ist im Anwendungsgebiet zugelassen, Alectinib wurde ein Zusatznutzen in der hier bewerteten Indikation nachgewiesen und die Therapie mit Alectinib entspricht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse (1–3).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Mit dem vorliegenden Beschluss wird die ursprünglich festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Ceritinib um den ALK-TKI Alectinib ergänzt und wie folgt gefasst:</p> <p>Für Brigatinib zur Behandlung des Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie „Ceritinib oder Alectinib“</p> <p>Hiermit wird der im Beschluss des G-BA vom 19.10.2017 für Alectinib beschiedene Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen berücksichtigt und den aktuellen Leitlinienempfehlungen und den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften zum therapeutischen Stellenwert der Therapie mit Alectinib Rechnung getragen, wonach Alectinib in der klinischen Versorgung der Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positiven NSCLC eine weitere Standardtherapie darstellt.</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)
Seite 4	<p>Anmerkung:</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) führt als einen der Gründe, warum die Ergebnisse der ASCEND-5 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet werden können, an, dass die zugelassene Dosis von Ceritinib im April 2018 von 750 mg/Tag nüchtern (entspricht ASCEND-5) auf 450 mg/Tag mit einer Mahlzeit geändert wurde.</p> <p>In der ASCEND-8 wurde jedoch nachgewiesen, dass die beiden genannten Dosen im Hinblick auf Pharmakokinetik und Wirksamkeit vergleichbar sind(4, 5). Auch die Verträglichkeitsprofile der beiden Dosen sind vergleichbar mit Ausnahme der gastrointestinalen Verträglichkeit. Hier zeigt sich ein Vorteil der mit einer Mahlzeit eingenommenen Dosis gegenüber der Nüchtereinnahme. Zudem wurde die Änderung der Dosis in der Zulassung erst nach Auswertung der hier herangezogenen Primäranalyse ASCEND-5 vorgenommen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Verwendung von Ceritinib in der Dosis 750 mg/Tag nüchtern sollte kein Grund für die Ablehnung der Ergebnisse der ASCEND-5 zur Ableitung des Zusatznutzens sein.</p>	<p>Für den Nachweis des Zusatznutzens von Brigatinib als Monotherapie des Crizotinib-vorbehandelten, ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus Vergleichen einzelner Arme der Studien ALTA und ASCEND-5 vorgelegt.</p> <p>In der Hauptanalyse vergleicht der pharmazeutische Unternehmer den zulassungskonformen Brigatinib-Arm der Studie ALTA und den Ceritinib-Arm der Studie ASCEND-5 über einen Matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC). In einer Sensitivitätsanalyse werden zudem beide Studienarme naiv miteinander verglichen.</p> <p>Im naiven Vergleich der beiden Studienarme berechnet der pharmazeutische Unternehmer als Sensitivitätsanalyse die Effekte zwischen den Armen der beiden Studien. Aus den Ergebnissen eines naiven Vergleichs zweier Studien ohne Berücksichtigung der strukturellen Unterschiede lässt sich keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</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)
Seite 7	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG schreibt in seiner Nutzenbewertung, dass „Matching-adjusted indirect comparisons“ (MAIC) nicht geeignet sind um „ergebnissichere Aussagen zu treffen, da durch die fehlende Randomisierung die Strukturgleichheit der Studienarme, auch trotz Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischen Faktoren in der Auswertung, nicht sichergestellt ist“</p> <p>Falls keine randomisierten kontrollierten Vergleichsstudien zur Bewertung des Zusatznutzens vorliegen, bilden MAICs eine Möglichkeit Unterscheide der Baseline-Charakteristika der untersuchten Studienarme anzugleichen und damit für die fehlende Randomisierung zu adjustieren und eine mögliche Verzerrung zu minimieren (6). Dafür ist es wichtig die Modellierungsannahmen und Unterschiede in der Definition von Endpunkten zu beachten. Hierbei ist es möglich, dass aufgrund unbekannter oder unberücksichtigter weiterer Störgrößen, bzgl. derer Inhomogenität zwischen den Studienarmen besteht, Effektschätzer verzerrt sind. Sofern aus medizinischer Sicht alle prognostischen Faktoren in das Modell einbezogen wurden ist das Risiko einer systematischen Verzerrung aufgrund von unbekannter Störgrößen minimal.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>MAICs sind grundsätzlich geeignet um eine Verzerrung aufgrund</p>	<p>Für den Nachweis des Zusatznutzens von Brigatinib als Monotherapie des Crizotinib-vorbehandelten, ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus Vergleichen einzelner Arme der Studien ALTA und ASCEND-5 vorgelegt.</p> <p>In der Hauptanalyse vergleicht der pharmazeutische Unternehmer den zulassungskonformen Brigatinib-Arm der Studie ALTA und den Ceritinib-Arm der Studie ASCEND-5 über einen Matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC).</p> <p>Der MAIC ist mit gravierenden methodischen Unsicherheiten behaftet, [...] aufgrund derer der MAIC nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird.</p> <p>Da keine Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, ist ein Zusatznutzen von Brigatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, nicht belegt.</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)
	von Strukturungleichheiten in den untersuchten Armen zu minimieren. Sensitivitätsanalysen, z.B. unadjustierte Analysen unterstützen die adjustierten Analysen sofern kein großer Unterschied in den Ergebnissen der beiden Analysen besteht.	

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - November 2018: Leitlinie; 2018; November 2018. [aufgerufen 02.05.2019].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2018-B-085 (Brigatinib); 27.06.2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 16. August 2018 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 05.03.2019 B2 in Kraft getreten am 6. März 2019; 15.03.2019; URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Cho BC, Kim D-W, Bearz A, Laurie SA, McKeage M, Borra G et al. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2017; 12(9):1357–67.
5. Cho BC, Obermannova R, Bearz A, McKeage M, Kim D-W, Batra U et al. Efficacy and Safety of Ceritinib (450 mg/day or 600 mg/day) With Food vs 750 mg/day Fasted in Patients With ALK-Positive NSCLC: Primary Efficacy Results From ASCEND-8 Study. *J Thorac Oncol* 2019.
6. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS et al. Matching-adjusted indirect comparisons: A new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health* 2012; 15(6):940–7.

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

Datum	29.04.2019
Stellungnahme zu	Brigatinib (Alunbrig®) im NSCLC – Nutzenbewertung A19-08 gemäß § 35a SGB V; Verfahren 2019-01-15-D-434
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Seit 22.11.2018 ist Brigatinib (Alunbrig®) zugelassen: „Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden“. [1]</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 15.04.2019 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [2]</p> <p>Bristol-Myers Squibb (B-MS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Brigatinib Stellung zu nehmen. Das Produkt Nivolumab (Opdivo®) ist zur Behandlung des NSCLC zugelassen [3], daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Brigatinib auch B-MS.</p>	
<p><b>Zusammenfassung:</b></p> <p>Im Folgenden wird unter „spezifischen Aspekten“ auf zwei Punkte der Dossierbewertung des IQWiG im Detail eingegangen:</p> <p>Dosierung von Ceritinib im indirekten Vergleich</p> <p>Nicht Berücksichtigung von PFS als patientenrelevanten Endpunkt</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)
IQWiG S. 4	<p><b>1) Dosierung von Ceritinib im indirekten Vergleich</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich von Brigatinib zu Ceritinib wurde vom IQWiG unter anderem wegen einer nicht der aktuellen Fachinformation von Ceritinib entsprechenden Dosierung nicht berücksichtigt.</p> <p>In der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie ASCEND-5 wurde Ceritinib mit 750mg/Tag dosiert. Diese ursprünglich auch in der Fachinformation vorgesehene Dosierung wurde mittlerweile von der Zulassungsbehörde auf 450mg/Tag, zusammen mit einer Mahlzeit, angepasst.</p> <p>Die Studie ASCEND-5 mit der Dosierung von 750mg Ceritinib/Tag ist Grundlage des gültigen G-BA Beschlusses zu Ceritinib in dem ein beträchtlicher Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber Docetaxel/Pemetrexed gesehen wurde [4].</p> <p>Position BMS:</p> <p>Die Verwertung von Daten, auf deren Basis gültige G-BA Beschlüsse beruhen, sollte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung aus Sicht von BMS grundsätzlich Akzeptanz finden.</p>	<p>Für den Nachweis des Zusatznutzens von Brigatinib als Monotherapie des Crizotinib-vorbehandelten, ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus Vergleichen einzelner Arme der Studien ALTA und ASCEND-5 vorgelegt.</p> <p>In der Hauptanalyse vergleicht der pharmazeutische Unternehmer den zulassungskonformen Brigatinib-Arm der Studie ALTA und den Ceritinib-Arm der Studie ASCEND-5 über einen Matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC). In einer Sensitivitätsanalyse werden zudem beide Studienarme naiv miteinander verglichen.</p> <p>Im naiven Vergleich der beiden Studienarme berechnet der pharmazeutische Unternehmer als Sensitivitätsanalyse die Effekte zwischen den Armen der beiden Studien. Aus den Ergebnissen eines naiven Vergleichs zweier Studien ohne Berücksichtigung der strukturellen Unterschiede lässt sich keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>2) Nicht Berücksichtigung von PFS als patientenrelevanten Endpunkt</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der morbiditäts- und lebensqualitätsrelevante Endpunkt PFS stellt für das IQWiG keinen geeigneten Endpunkt dar, um patientenrelevante Therapieeffekte zu beschreiben und wurde in der Dossierbewertung nicht eingeschlossen. Ungeachtet der Tatsache, dass das IQWiG den indirekten Vergleich als nicht geeignet ansieht, hält B-MS es für erforderlich, dass PFS vom IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt wird.</p> <p>B-MS bittet den G-BA daher – wie bereits in seinen Stellungnahmen zu weiteren onkologischen Indikationsgebieten – die Diskussion zu PFS als eigenständigen Endpunkt in Studien zu onkologischen Indikationen fortzusetzen. Dies erscheint nötig, damit ein transparenter und nachvollziehbarer Umgang mit methodischen Problemen, die durch die Spannungsfelder zwischen ethischen und/oder zulassungsrechtlichen Erfordernissen einerseits und den Anforderungen der Nutzenbewertung andererseits entstehen, geschaffen wird.</p> <p>Der patientenrelevante Endpunkt PFS ist nach Auffassung von B-MS geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>	<p>Es liegen keine direkt vergleichenden Studien oder adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Brigatinib gegenüber Ceritinib vor.</p> <p>Aus der nicht vergleichenden Darstellung der jeweiligen Brigatinib-Ergebnisse des zulassungskonformen Arms der Studie ALTA und der Studie AP26113-11-101 ergibt sich kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit lässt sich aus diesen Ergebnissen keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Takeda GMBH. Fachinformation Alunbrig® Filmtabletten [online]. 12.2018. [Aufgerufen am 24.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022304>.
2. IQWiG. Brigatinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Aufgerufen am 24.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2883/2019-01-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Brigatinib-D-434.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2883/2019-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Brigatinib-D-434.pdf).
3. Bristol-Myers Squibb (BMS). Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 02.2019. [Aufgerufen am 24.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020675>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Ceritinib - Beschluss vom: 16. März 2017 / 19. Oktober 2017 [online]. 02.2019. [Aufgerufen am 24.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-264/2017-03-16\\_Geltende-Fassung\\_Ceritinib\\_D-259.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-264/2017-03-16_Geltende-Fassung_Ceritinib_D-259.pdf).

## 5.5 Stellungnahme medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	29.04.2019
Stellungnahme zu	Brigatinib/ Alunbrig®/Vorgangsnummer: 2019-01-15-D-434
Stellungnahme von	<i>medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Wieso wird in der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur der Wirkstoff Ceritinib als zweckmäßige Vergleichstherapie aufgeführt?</p> <p>Der Wirkstoff Alectinib ist bereits durch den G-BA mit Beschluss vom 19.10.2017 bewertet worden.</p> <p>Bitte erläutern Sie den Sachverhalt.</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Mit dem vorliegenden Beschluss wird die ursprünglich festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Ceritinib um den ALK-TKI Alectinib ergänzt und wie folgt gefasst:</p> <p>Für Brigatinib zur Behandlung des Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie „Ceritinib oder Alectinib“</p> <p>Hiermit wird der im Beschluss des G-BA vom 19.10.2017 für Alectinib beschiedene Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen berücksichtigt und den aktuellen Leitlinienempfehlungen und den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften zum therapeutischen Stellenwert der Therapie mit Alectinib Rechnung getragen, wonach Alectinib in der klinischen Versorgung der Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positiven NSCLC eine weitere Standardtherapie darstellt.</p>

**Literaturverzeichnis:**

[1] Beschluss zu dem Wirkstoff Alectinib vom 19.10.2017

## 5.6 **Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)**

Datum	15. April 2019
Stellungnahme zu	Brigatinib
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Patienten mit ALK-transloziertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom handelt es sich um eine besondere Population. Mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren sind sie deutlich jünger als andere Lungenkarzinompatienten. Da sie nie oder wenig geraucht haben, sind signifikant weniger Komorbiditäten vorhanden. Die Mehrzahl dieser Patienten steht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mitten im Berufsleben. Eine gut verträgliche orale und hoch wirksame Therapie ist die Grundlage dafür, dass ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten auch weiterhin am normalen sozialen Leben teilnehmen und teilweise sogar der beruflichen Tätigkeit nachgehen kann. Eine erhebliche Einschränkung ergibt sich aus der hohen Anzahl der Patienten, die im Laufe der Erkrankung eine Hirnmetastasierung erleiden, so dass ein wichtiger Zielparameter für diese besondere Patientengruppe neben der Verlängerung von progressionsfreiem und Gesamtüberleben, Verträglichkeit und Sicherheit auch die cerebrale Wirksamkeit sein muss.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Brigatinib ist ein neuer ALK-Tyrosinkinaseinhibitor, der in zwei unterschiedlichen Dosierungen nach Versagen von Crizotinib geprüft wurde. Eine direkte Gegenüberstellung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt es nicht, so dass ein historischer Vergleich herangezogen werden muss.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Im Vergleich zu Ceritinib konnte das Gesamtüberleben mit Brigatinib um mehr als 9 Monate (27,7 vs. 18,1 Monate) und das progressionsfreie Überleben um mehr als 15 Monate (21,1 vs. 5,4 Monate) verlängert werden. Das Risiko zu versterben war unter der</p>	<p>Es liegen keine direkt vergleichenden Studien oder adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkompator von Brigatinib gegenüber Ceritinib vor. Für den Nachweis des Zusatznutzens von Brigatinib werden Ergebnisse aus dem zulassungskonformen Brigatinib-</p>

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung mit Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib um 60 %, das Risiko eines PFS-Ereignisses um 81 % verringert.</p>	<p>Arm der Studie ALTA und dem Ceritinib-Arm der Studie ASCEND-5 vorgelegt und miteinander verglichen: Einerseits anhand eines Matching-adjustierten indirekten Vergleichs (MAIC) in der Hauptanalyse und andererseits anhand eines naiven Vergleichs in einer Sensitivitätsanalyse.</p>
<p>Darüber hinaus ergibt sich für die Therapie mit Brigatinib eine signifikante Verbesserung der systemischen und intrakraniellen objektiven Ansprechrate, eine signifikante Verbesserung der Symptomatik (Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen) und einen signifikant längeren Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität gegenüber der Behandlung mit Ceritinib. Auch hinsichtlich des Sicherheitsprofils zeigt sich eine beträchtliche und signifikante Verringerung des zeitadjustierten Risikos für das erstmalige Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses.</p>	<p>Der MAIC wird aufgrund gravierender methodischer Unsicherheiten nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Insgesamt entspricht die Datenlage aus dem MAIC einem nicht-kontrollierten Vergleich. Für entscheidende methodische Teilschritte im MAIC existieren bisher keine methodisch anerkannten, standardisierten Verfahren, z.B. zur Selektion der Baseline-Charakteristika und Schätzung der Gewichte der Patienten. Ebenso liegen für das Angleichen der Patientenpopulationen aus beiden Studien auf Ebene individueller Patientendaten (IPD) und virtueller individueller Patientendaten (VIPD) bislang keine methodischen Publikationen vor. Zudem können die Kriterien für die Auswahl der Klinikärzte und die genaue Ermittlung der Kollinearität (insbesondere das Untersuchen der paarweisen Multikollinearität) nicht nachvollzogen werden. Daraus ergibt sich insgesamt das Risiko einer hohen Verzerrung (Selektionsbias) und einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung, welches durch das Fehlen eines Brückenkomparators zusätzlich verstärkt wird. Darüber hinaus besteht die inhaltliche Problematik, dass durch den MAIC auf eine Vortherapiesituation mit Chemotherapie adjustiert wird, die nicht (mehr) die derzeitige Versorgungsrealität der TKI-Vorbehandlung abbildet.</p>
<p>Insgesamt liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen für alle Patienten in der zugelassenen Indikation gemessen an Ansprechen, Überleben, Verträglichkeit und Sicherheit vor, der aufgrund der methodischen Problematik des indirekten Vergleichs nicht quantifizierbar ist.</p>	<p>Für die in der Sensitivitätsanalyse dargestellten Ergebnisse des naiven Vergleichs zweier Studien ohne Berücksichtigung der strukturellen Unterschiede ist keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitbar.</p>

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Als unterstützende Evidenz werden für Brigatinib in nicht vergleichender Form die Ergebnisse des zulassungskonformen Brigatinib-Arms der Studie ALTA, AP26113-11-101 und ALTA-1L dargestellt. Aus der nicht vergleichenden Darstellung der Brigatinib-Ergebnisse aus den Studien ALTA und AP26113-11-101 ergibt sich kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist. Da die Patienten in der Studie ALTA-1L aufgrund der fehlenden Vorbehandlung mit Crizotinib nicht den Patienten der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen und im Kontrollarm mit Crizotinib behandelt wurden, lässt sich aus diesen Ergebnissen keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p>Da keine Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, ist ein Zusatznutzen von Brigatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, nicht belegt.</p>

## 5.7 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.05.2019
Stellungnahme zu	Brigatinib (Alunbrig®)
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><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.04.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Brigatinib (Alunbrig®) von Takeda GmbH veröffentlicht.</p> <p>Brigatinib ist zugelassen als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA den Wirkstoff Ceritinib fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzens als nicht belegt an.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bleibt intransparent</b></p> <p>Es ist 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 sowie die ggf. vorliegenden Gründe für ihre Anpassung nicht dargelegt werden.</p> <p>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</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde in der vorliegenden Indikation durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.</p> <p>Gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen, insbesondere der S3-Leitlinie, sollen ALK-positiven Patienten mit NSCLC ALK-Inhibitoren der zweiten Generation nach Versagen von Crizotinib-/ ALK-TKI angeboten werden. Mit den ALK-Inhibitoren Ceritinib und Alectinib stehen zwei ALK-spezifische Behandlungsoptionen für das ALK-positive NSCLC nach vorheriger Behandlung mit Crizotinib zur Verfügung, weshalb weitere therapeutische Optionen im Anwendungsgebiet keinen relevanten Stellenwert haben.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung 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>In der entsprechenden Nutzenbewertung des G-BA wurde für Ceritinib für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Monochemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed festgestellt (Beschluss des G-BA vom 16. März 2017 – erneute Bewertung nach Ablauf des befristeten Erstbeschlusses). Hierbei zeigte Ceritinib bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die als Vortherapien eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie und darauf folgend Crizotinib erhalten hatten, eine deutliche Verbesserung der Symptomatik und zudem Vorteile bei Teilaspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und bei den Nebenwirkungen im Vergleich zur Monochemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed). Für das Gesamtüberleben wurde kein Zusatznutzen für Ceritinib belegt, wobei eine hohe Anzahl an Patienten von der Chemotherapie-Behandlungsgruppe auf eine Folgebehandlung mit Ceritinib gewechselt hatten („Cross-over“).</p> <p>In der Nutzenbewertung für Alectinib wurde für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer Monochemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed festgestellt (Beschluss des G-BA vom 19.10.2017). Alectinib zeigte bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die als Vortherapien eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie und darauf folgend Crizotinib erhalten hatten, Verbesserungen bei den Nebenwirkungen im Vergleich zur Monochemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed). Für das Gesamtüberleben wurde auch für Alectinib kein Zusatznutzen belegt, wobei, analog zum Beschluss Ceritinib, eine hohe Anzahl an Patienten von der Chemotherapie-Behandlungsgruppe auf eine Folgebehandlung mit Alectinib gewechselt hatte („Cross-over“).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wodurch das Ergebnis zum Gesamtüberleben einer potenziell starken Verzerrung unterliegt.</p> <p>Insgesamt zeichnet sich die Indikation des ALK-positiven NSCLC durch eine hohe Dynamik der medikamentösen Optionen aus, infolge derer der Stellenwert der Chemotherapien deutlich abgenommen hat.</p> <p>In der Therapie des Crizotinib-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC hat der Stellenwert der Chemotherapie aus Docetaxel oder Pemetrexed deutlich zugunsten der ALK-TKI-Monotherapie abgenommen. So empfehlen aktuelle Leitlinien in der molekular stratifizierten Therapie des vorbehandelten ALK-positiven NSCLC neben Ceritinib auch Alectinib als weitere Therapieoption. Ebenso wird entsprechend der im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften der therapeutische Stellenwert von Alectinib im klinischen Versorgungsalltag der Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positiven NSCLC als weitere Standardtherapie eingeordnet. Unter Berücksichtigung des im Beschluss des G-BA vom 19.10.2017 für Alectinib beschiedenen Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen sowie aktueller Leitlinienempfehlungen und den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften werden daher zur Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden, die Monotherapien aus Ceritinib und Alectinib als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p>Die hohe therapeutische Dynamik spiegelt sich auch in den Vortherapien des ALK-positiven NSCLC wider – so hat sich der Stellenwert der Mono- oder Kombinationschemotherapien deutlich zugunsten der ALK-TKI-Monotherapien Crizotinib und Alectinib verschoben.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Widerspruch zur Verfahrensordnung des G-BA: zusammenfassende Dokumentation für die zurückliegende Bewertung im Anwendungsgebiet nach über drei Jahren nicht verfügbar</b></p> <p>Es ist festzustellen, dass die zusammenfassenden Dokumentationen zu den zurückliegenden Bewertungen im Anwendungsgebiet des ALK-positiven NSCLC (Beschlüsse zum Wirkstoff Ceritinib vom 17.12.2015 und vom 16.03.2017 sowie zum Wirkstoff Alectinib vom 19.10.2017) auch nach über drei Jahren noch immer nicht veröffentlicht wurde.</p> <p>Eine Berücksichtigung der darin ggf. enthaltenen relevanten Inhalte (insb. der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen) ist damit weder für die Dossiererstellung noch für das Stellungnahmeverfahren möglich. Zugleich ist das Verfahren damit intransparent und nicht nachvollziehbar, da eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente seitens des G-BA nicht nachvollziehbar ist.</p> <p>Zugleich ist das Verfahren damit intransparent und nicht nachvollziehbar, da eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente seitens des G-BA nicht nachvollziehbar ist. Diese Praxis der Nutzenbewertung des G-BA widerspricht der eigenen Verfahrensordnung (VerfO).</p> <p>Hierzu heißt es im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO des G-BA: „Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Beschreibung des Verfahrensablaufs, 2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier, 3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung, 4. Würdigung der vorgetragenen Argumente, 5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundeauschuss.“</p> <p>Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerFO des G-BA in Verbindung mit 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerFO:</p> <p>„Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</p> <p>a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen, b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf hervorgehen müssen.“</p>	

## 5.8 Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GmbH

Datum	06.05.2019
Stellungnahme zu	Brigatinib (Alunbrig®)
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6, Zeile 3 von unten bis S. 7, Zeile 20	<p>Anmerkung: Das IQWiG stellt den Wert eines Vergleiches einzelner Arme aus verschiedenen Studien mittels eines matching-adjustierten indirekten Vergleichs (MAIC) infrage. Aufgrund der fehlenden Randomisierung sei die Strukturgleichheit der Studienarme nicht sichergestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im Dossier wurden die Ergebnisse von Brigatinib den Studienergebnissen der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenübergestellt.</p> <p>Aufgrund der eingeschränkten Datenlage können nur vereinzelte Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA und seiner Bewertungspraxis kann es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein, eine Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufe vorzunehmen.</p> <p>Aufgrund des Mangels weiterer verfügbarer Therapieoptionen im Zusammenhang mit einer eingeschränkten Evidenzlage im zu bewertenden Anwendungsgebiet erscheint eine Bewertung des Zusatznutzens mittels Unterlagen niedriger Evidenzstufe im Sinne der bestverfügbaren Evidenz sinnvoll. Hier stellt ein matching-</p>	<p>Es liegen keine direkt vergleichenden Studien oder adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Brigatinib gegenüber Ceritinib vor. Für den Nachweis des Zusatznutzens von Brigatinib werden Ergebnisse aus dem zulassungskonformen Brigatinib-Arm der Studie ALTA und dem Ceritinib-Arm der Studie ASCEND-5 vorgelegt und miteinander verglichen: Einerseits anhand eines Matching-adjustierten indirekten Vergleichs (MAIC) in der Hauptanalyse und andererseits anhand eines naiven Vergleichs in einer Sensitivitätsanalyse.</p> <p>Der MAIC wird aufgrund gravierender methodischer Unsicherheiten nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Insgesamt entspricht die Datenlage aus dem MAIC einem nicht-kontrollierten Vergleich. Für entscheidende methodische Teilschritte im MAIC existieren bisher keine methodisch anerkannten, standardisierten Verfahren, z.B. zur Selektion der Baseline-Charakteristika und Schätzung der Gewichte der Patienten. Ebenso liegen für das Angleichen der Patientenpopulationen aus beiden Studien auf Ebene individueller Patientendaten (IPD) und virtueller individueller Patientendaten (VIPD) bislang keine methodischen Publikationen vor. Zudem können die Kriterien für die Auswahl der Klinikärzte und die genaue Ermittlung der Kollinearität (insbesondere das Untersuchen der paarweisen Multikollinearität) nicht nachvollzogen werden. Daraus ergibt sich insgesamt das</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) grundsätzlich einen sinnvollen Ansatz zur Quantifizierung des Therapieeffekts dar.</p>	<p>Risiko einer hohen Verzerrung (Selektionsbias) und einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung, welches durch das Fehlen eines Brückenkomparators zusätzlich verstärkt wird. Darüber hinaus besteht die inhaltliche Problematik, dass durch den MAIC auf eine Vortherapiesituation mit Chemotherapie adjustiert wird, die nicht (mehr) die derzeitige Versorgungsrealität der TKI-Vorbehandlung abbildet.</p> <p>Für die in der Sensitivitätsanalyse dargestellten Ergebnisse des naiven Vergleichs zweier Studien ohne Berücksichtigung der strukturellen Unterschiede ist keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitbar.</p> <p>Als unterstützende Evidenz werden für Brigatinib in nicht vergleichender Form die Ergebnisse des zulassungskonformen Brigatinib-Arms der Studie ALTA, AP26113-11-101 und ALTA-1L dargestellt. Aus der nicht vergleichenden Darstellung der Brigatinib-Ergebnisse aus den Studien ALTA und AP26113-11-101 ergibt sich kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist. Da die Patienten in der Studie ALTA-1L aufgrund der fehlenden Vorbehandlung mit Crizotinib nicht den Patienten der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen und im Kontrollarm mit Crizotinib behandelt wurden, lässt sich aus diesen Ergebnissen keine</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p>Da keine Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, ist ein Zusatznutzen von Brigatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, nicht belegt.</p>

## 5.9 Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH

Datum	03.Mai.2019
Stellungnahme zu	Brigatinib
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung:</p> <p>Die Pfizer Pharma GmbH möchte zu der am 15. April 2019 veröffentlichten Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Brigatinib (bei erwachsenen Patienten mit Anaplastischer Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, das zuvor mit Crizotinib behandelt wurde) Stellung nehmen:</p>	
<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Wie vom G-BA auf seiner Webseite mit Stand vom Juli 2018 dargestellt wurde im Beratungsgespräch Ceritinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Brigatinib in der Indikation „Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), das zuvor mit Crizotinib behandelt wurde. festgelegt (1).</p> <p>In der Indikation „mit Crizotinib vorbehandeltes, fortgeschrittenes ALK+ NSCLC“ ist neben Ceritinib auch Alectinib zugelassen. Beide Wirkstoffe haben in der Indikation von G-BA einen Zusatznutzen attestiert bekommen und sind seit April 2018 auch beide in die Leitlinien aufgenommen. Beide Produkte erhielten in der Nutzenbewertung in der Indikation einen Zusatznutzen (2-5).</p> <p>Angesichts der Tatsache, dass beide Wirkstoffe einen Zusatznutzen haben und den Leitlinien empfohlen sind, stellt Alectinib aus Sicht von</p>	<p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Mit dem vorliegenden Beschluss wird die ursprünglich festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Ceritinib um den ALK-TKI Alectinib ergänzt und wie folgt gefasst:</p> <p>Für Brigatinib zur Behandlung des Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie „Ceritinib oder Alectinib“</p> <p>Hiermit wird der im Beschluss des G-BA vom 19.10.2017 für Alectinib beschiedene Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen berücksichtigt und den aktuellen Leitlinienempfehlungen und den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften zum therapeutischen Stellenwert der Therapie mit Alectinib Rechnung getragen, wonach Alectinib in der klinischen</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pfizer ebenso wie Ceritinib eine zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Anwendungsgebiet dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von <i>Ceritinib</i> in <i>Alectiinib</i> oder <i>Ceritinib</i></p>	<p>Versorgung der Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positiven NSCLC eine weitere Standardtherapie darstellt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brigatinib 2019 [Zugriff: 03.05.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/434/#tab/stellungnahmeverfahren>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ceritinib (Neubewertung nach Fristablauf) 2017 [Zugriff: 03.05.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/264/#tab/beschluesse>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alectinib 2017 [Zugriff: 03.05.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/285/#tab/beschluesse>.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF); Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG); Deutsche Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms 2018 [Zugriff: 03.05.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-007OL\\_I\\_S3\\_Lungenkarzinom\\_2018-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_I_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf).
5. 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†. Annals of Oncology. 2018;29(Supplement\_4):iv192-iv237.

### 5.10 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer

Datum	06.Mai 2019
Stellungnahme zu	Brigatinib (NSCLC), Nr. 754, A19-08, Version 1.0, Stand: 11.04.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Indikation</b></p> <p>Bronchialkarzinome waren 2016 für 45.776 Todesfälle verantwortlich und somit die dritthäufigste Krebstodesursache (1). Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) ist mit ca. 80 % der häufigste histologische Subtyp, mehr als 65 % dieser Patienten haben bereits bei Diagnose eine lokal fortgeschrittene oder bereits metastasierte Erkrankung (2).</p> <p>Etwa 50 % der NSCLC weisen mindestens eine genetische Alteration auf. Für einen Teil dieser Patienten stehen molekular stratifizierte Behandlungsoptionen zur Verfügung. Bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC richtet sich die Auswahl der Therapie daher nach den (molekular-)genetischen Alterationen (Epidermal-Growth-Factor-Receptor(EGFR)-Mutation, Anaplastische-Lymphomkinase-(ALK)-Mutation oder nach dem Protoonkogen Tyrosin-Proteinkinase ROS (ROS1)) bzw. BRAF-V600-Mutation.</p> <p><b>Arzneimittel</b></p> <p>Brigatinib (Alunbrig®) ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden (3).</p> <p>Brigatinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der sich unter anderem gegen das Protein ALK richtet. Die ALK ist bei 3–5 % der Patienten mit NSCLC überaktiv. Brigatinib hemmt die Autophosphorylierung von ALK sowie die ALK-vermittelte Phosphorylierung des nachgelagerten Signalproteins STAT3 (signal transducer and activator of transcription</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3). Dadurch werden ALK-abhängige Signalwege blockiert und es kommt zur Apoptose der Tumorzellen (3). Wie bei anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren kann es durch Mutation der Tumorzellen im Laufe der Behandlung mit einem ALK-Inhibitor zu einer Resistenzentwicklung kommen. Die Resistenz entwickelt sich durch eine Amplifikation des mutierten ALK-Gens oder durch neue ALK-Varianten mit veränderter Aminosäuresequenz.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 23</p>	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Brigatinib</p> <table border="1" data-bbox="300 667 1173 912"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 667 456 735">Fragestellung</th> <th data-bbox="456 667 891 735">Indikation</th> <th data-bbox="891 667 1173 735">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 735 456 912">1</td> <td data-bbox="456 735 891 912">erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden</td> <td data-bbox="891 735 1173 912">Ceritinib</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) gibt an, dass Ceritinib im Beratungsgespräch vom 12.07.2018 vom G-BA als ZVT festgelegt wurde.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die AkdÄ stimmt der ZVT zu. Nach vorausgegangener Crizotinib-Therapie sind Alectinib, Ceritinib und Brigatinib zugelassen, diese werden in den Leitlinien als Standardbehandlung bei ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC empfohlen (4;5). Die deutsche S3-Leitlinie führt an, dass ALK-Inhibitoren der zweiten Generation angeboten werden sollen und listet dabei in der Reihenfolge als erstes Alectinib auf. Der G-BA stellte für Alectinib gegenüber einer Chemotherapie</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	1	erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden	Ceritinib	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Mit dem vorliegenden Beschluss wird die ursprünglich festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Ceritinib um den ALK-TKI Alectinib ergänzt und wie folgt gefasst:</p> <p>Für Brigatinib zur Behandlung des Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie „Ceritinib oder Alectinib“</p> <p>Hiermit wird der im Beschluss des G-BA vom 19.10.2017 für Alectinib beschiedene Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen berücksichtigt und den aktuellen Leitlinienempfehlungen und den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften zum therapeutischen Stellenwert der Therapie mit Alectinib Rechnung getragen, wonach Alectinib in der klinischen Versorgung der Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positiven NSCLC eine weitere Standardtherapie darstellt.</p>
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>						
1	erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden	Ceritinib						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(mit Pemetrexed oder Docetaxel) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest, für Ceritinib jedoch einen Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen. Alectinib wäre ebenfalls als ZVT möglich gewesen, dies hätte die Einstufung des Zusatznutzens jedoch nicht geändert, da auch im Vergleich zu Alectinib keine geeigneten Daten vorliegen.	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S.5–8</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 26; S. 107–119; S. 186–199</p>	<p><b><u>Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte</u></b></p> <p>Der pU identifiziert keine randomisierten, kontrollierten Studien, in denen Brigatinib mit der ZVT Ceritinib verglichen wurde.</p> <p>Daher sucht der pU nach Studien zur ZVT, die sich für einen indirekten Vergleich eignen. Der Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber Ceritinib wird vom pU auf Grundlage eines Matching-adjustierten indirekten Vergleichs (MAIC) sowie anhand der Ergebnisse eines einfachen historischen Vergleichs als Sensitivitätsanalyse abgeleitet. Für diese indirekten Vergleiche zieht der pU die Daten des Behandlungsarms B der pivotalen Zulassungsstudie ALTA („Brigatinib-Arm“) (6) und des Interventionsarms der randomisierten, kontrollierten Studie ASCEND-5 („Ceritinib-Arm“) heran (7).</p> <p>Zudem stellt der pU ergänzend die Ergebnisse des Behandlungsarms B der ALTA-Studie (6) sowie der nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studie AP26113-11-101 (8) und der Studie ALTA-1L (9) dar, die für die Zulassung von Brigatinib eingereicht wurden. Dabei werden aus den Studien ALTA (6) und AP26113-11-101 (9) nur die Ergebnisse der zulassungskonform behandelten Patientenpopulation herangezogen: ALTA-Studie: n = 110; AP26113-11-101-Studie: n = 25.</p>	<p>Es liegen keine direkt vergleichenden Studien oder adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Brigatinib gegenüber Ceritinib vor. Für den Nachweis des Zusatznutzens von Brigatinib werden Ergebnisse aus dem zulassungskonformen Brigatinib-Arm der Studie ALTA und dem Ceritinib-Arm der Studie ASCEND-5 vorgelegt und miteinander verglichen: Einerseits anhand eines Matching-adjustierten indirekten Vergleichs (MAIC) in der Hauptanalyse und andererseits anhand eines naiven Vergleichs in einer Sensitivitätsanalyse.</p> <p>Der MAIC wird aufgrund gravierender methodischer Unsicherheiten nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Insgesamt entspricht die Datenlage aus dem MAIC einem nicht-kontrollierten Vergleich. Für entscheidende methodische Teilschritte im MAIC existieren bisher keine methodisch anerkannten, standardisierten Verfahren, z.B. zur Selektion der Baseline-Charakteristika und Schätzung der Gewichte der Patienten. Ebenso liegen für das Angleichen der Patientenpopulationen aus beiden Studien auf Ebene individueller Patientendaten (IPD) und virtueller individueller Patientendaten (VIPD) bislang keine methodischen Publikationen vor. Zudem können die Kriterien für die Auswahl der Klinikärzte</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die ALTA-1L-Studie schloss Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-positivem NSCLC ein, die zuvor keinen ALK-Inhibitor erhalten hatten. Damit entspricht die Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Brigatinib.</p> <p>Die Ergebnisse zur ALTA-Studie beruhen auf dem Datenschnitt vom 29. September 2017, die Ergebnisse zur Studie AP26113-11-101 auf dem Datenschnitt vom 21. Februar 2017. Die medianen Nachbeobachtungszeiten betragen 24,3 bzw. 28,3 Monate.</p> <p>Die Ergebnisse zu den vergleichenden Studien beruhen auf dem Datenschnitt vom 29. September 2017 und einem medianen Follow-up von 24,3 Monaten (ALTA) bzw. vom 26. Januar 2016 und einem medianen Follow-up von 16,5 Monaten (ASCEND-5).</p> <p><b>Bewertung des IQWiG</b></p> <p>Aus Sicht des IQWiG eignen sich die vom pU vorgelegten Ergebnisse nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Brigatinib vs. Ceritinib.</p> <p>Das IQWiG führt an, dass der pU für den MAIC versucht, die Patientenpopulation des zulassungskonformen Brigatinib-Arms der Studie ALTA (auf der Ebene patientenindividueller Daten) hinsichtlich selektierter Patientencharakteristika der Patientenpopulation des Ceritinib-Arms der Studie ASCEND-5 (auf der Ebene aggregierter Daten) anzugleichen. Mit den daraus resultierenden patientenindividuellen Gewichten berechnet der pU die Ergebnisse zu den verschiedenen Endpunkten für Brigatinib neu und vergleicht diese mit den Ergebnissen des Ceritinib-Arms der Studie ASCEND-5. Im einfachen Vergleich der beiden Studienarme</p>	<p>und die genaue Ermittlung der Kollinearität (insbesondere das Untersuchen der paarweisen Multikollinearität) nicht nachvollzogen werden. Daraus ergibt sich insgesamt das Risiko einer hohen Verzerrung (Selektionsbias) und einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung, welches durch das Fehlen eines Brückenkomparators zusätzlich verstärkt wird. Darüber hinaus besteht die inhaltliche Problematik, dass durch den MAIC auf eine Vortherapiesituation mit Chemotherapie adjustiert wird, die nicht (mehr) die derzeitige Versorgungsrealität der TKI-Vorbehandlung abbildet.</p> <p>Für die in der Sensitivitätsanalyse dargestellten Ergebnisse des naiven Vergleichs zweier Studien ohne Berücksichtigung der strukturellen Unterschiede ist keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitbar.</p> <p>Als unterstützende Evidenz werden für Brigatinib in nicht vergleichender Form die Ergebnisse des zulassungskonformen Brigatinib-Arms der Studie ALTA, AP26113-11-101 und ALTA-1L dargestellt. Aus der nicht vergleichenden Darstellung der Brigatinib-Ergebnisse aus den Studien ALTA und AP26113-11-101 ergibt sich kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist. Da die Patienten in der Studie ALTA-1L aufgrund der fehlenden Vorbehandlung mit Crizotinib nicht den Patienten der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen und im Kontrollarm mit Crizotinib behandelt wurden, lässt sich aus diesen Ergebnissen keine Aussage zum Zusatznutzen von</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>berechnet der pU die Effektunterschiede ohne Berücksichtigung struktureller Unterschiede zwischen den Armen der beiden Studien.</p> <p>Das IQWiG stuft keines dieser Verfahren als geeignet ein, um ergebnissichere Aussagen zu treffen, da durch die fehlende Randomisierung die Strukturgleichheit der Studienarme nicht sichergestellt ist, auch bei Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischen Faktoren. Die vom pU berechneten Effekte aus beiden Vergleichen sind für keinen der untersuchten Endpunkte groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande gekommen sein könnten. Zudem weist das IQWiG auf die zugelassene Dosis von Ceritinib hin, die im April 2018 aufgrund gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse geändert wurde.</p> <p>Des Weiteren ist die vom pU herangezogene unterstützende Evidenz nicht geeignet, da sich aus der nicht vergleichenden Darstellung der jeweiligen Brigatinib-Ergebnisse des zulassungskonformen Arms der Studie ALTA und der Studie AP26113-11-101 kein Vergleich zur ZVT ergibt. Die Studie ALTA-1L ist nicht geeignet, da die eingeschlossenen Patienten aufgrund der fehlenden Vorbehandlung mit Crizotinib nicht der Zielpopulation entsprechen.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die Bewertung des IQWiG nachvollziehbar. Die Unterschiede der Studienkollektive aus den Studien ALTA und ASCEND-5, aus denen die Brigatinib-Arme ausgewählt und untereinander verglichen wurden, sind schon – wenn auch die Populationen demografisch sehr ähnlich sind – nach</p>	<p>Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p>Da keine Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, ist ein Zusatznutzen von Brigatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 13	<p>Metastasierungsorten und Art der Vorbehandlung sehr ausgeprägt. Ein Vergleich kann auch bei versuchter Adjustierung keine ausreichend belastbaren Ergebnisse für eine vergleichende Nutzenbewertung erbringen.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial ist bei dem hier gewählten Verfahren des indirekten Vergleichs sehr hoch, da es sich um heterogene, zahlenmäßig limitierte Kollektive vorbehandelter Patienten mit NSCLC handelt, die in Studien mit in wichtigen Aspekten unterschiedlichem Design behandelt wurden. Solche Vergleiche liefern grundsätzlich keine Ergebnisse von ausreichender Sicherheit – sondern allenfalls Anhaltspunkte, wenn sich bezüglich patientenrelevanter Endpunkte sehr große („dramatische“) Effekte zeigen würden.</p> <p>Das IQWiG weist zurecht darauf hin, dass – wenn schon keine adjustierten indirekten Vergleiche über einen Brückenkomparator angestrebt werden – für Vergleiche oben beschriebener Art auch Ergebnisse aus einarmigen Studien zu Ceritinib und Brigatinib im Indikationsgebiet hätten herangezogen werden müssen. Diesbezüglich ist die Studiensuche des pU für die verwendeten Vergleiche unvollständig.</p> <p>Damit liegen aus Sicht der AkdÄ keine Daten vor, die eine Ableitung des Zusatznutzens erlauben würden.</p>	
Dossier pU Modul 4A S. 159– 175; S. 245– 253	<p><b><u>Ergebnisse: Schaden</u></b></p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Sicherheitsprofils von Brigatinib erlauben würden.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AkdÄ weist darauf hin, dass das Risiko insbesondere früher (early-onset) Hypersensitivitätspneumonitiden unter Brigatinib angesichts der immer noch begrenzten Zahl behandelter Patienten schwer abschätzbar ist, obwohl die Ereignisrate unter der neuen Dosierung (90 mg/d für sieben Tage, danach 180 mg/d) abgenommen hat. Hier fehlen noch ausreichende Erfahrungswerte aus Studien oder aus der Versorgungsrealität.</p> <p>Im Interventionsarm der ASCEND-5-Studie erhielten die Patienten Ceritinib in einer Dosierung von 750 mg einmal täglich nüchtern. Im April 2018 wurde die zugelassene Dosierung von Ceritinib auf 450 mg/Tag mit einer Mahlzeit geändert, insbesondere aufgrund von belastenden Nebenwirkungen wie Übelkeit und Diarrhoe, die dosisabhängig sind (10). Daher könnte die nicht mehr zulassungskonforme Dosierung von Ceritinib in der ASCEND-5-Studie die Ergebnisse zu Schadensendpunkten zugunsten von Brigatinib beeinflusst haben.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 8–9</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 199– 253; S. 320– 339</p>	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Der pU leitet für Brigatinib im Vergleich zur ZVT Ceritinib einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.</p> <p>Aus Sicht des IQWiG ist der Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zur ZVT nicht belegt, da keine geeigneten Daten vorliegen. Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu.</p> <p>Für „dramatische“ Effekte, aus denen sich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte ergeben würden, wären nach derzeitiger Auffassung (auch des IQWiG) relatives Risiko, Hazard Ratio (HR), Odds Ratio (OR) oder andere</p>	<p>Da keine Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, ist ein Zusatznutzen von Brigatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>relative Effektmaße von <math>&gt; 10</math> bzw. <math>&lt; 0,10</math> erforderlich (bei großzügiger Bewertung <math>&gt; 5</math> bzw. <math>&lt; 0,20</math>) (11).</p> <p>Solche „dramatischen“ Effekte werden bei den vielen vom pU betrachteten Endpunkten selbst bei Zugrundelegung der großzügigeren Kriterien mit zwei Ausnahmen nicht erreicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progressionsfreies Überleben (MAIC-Analyse): HR 0,19; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,11–0,34</li> <li>• intrakranielles Tumoransprechen (einfacher Vergleich): OR 5,04; 95 % CI 1,11–22,97; jedoch auf Basis der Daten von 15 bzw. 17 Patienten, die in die Bewertung einbezogen wurden</li> </ul> <p>Dies reicht aus Sicht der AkdÄ nicht für einen „dramatischen Effekt“ aus. Außerdem sind in die MAIC-Analysen effektiv nur 30,5 der 110 Patienten im Brigatinib-Arm eingegangen. Dies stellt einen erheblichen Unsicherheitsfaktor bez. dieser Analysen dar.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sind die vorgelegten Daten in keiner Weise dazu geeignet, für die Ableitung des Zusatznutzens von Brigatinib im Vergleich zur ZVT herangezogen zu werden. Daher ist der Zusatznutzen von Brigatinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, nicht belegt.</p>	
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von Brigatinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, nicht belegt.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-krebs-insgesamt.html>. Letzter Zugriff: 3. Mai 2019.
2. Reck M, Heigener DF, Mok T et al.: Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. Lancet 2013; 382: 709-719.
3. Takeda GmbH: Fachinformation "Alunbrig® 30 mg/90 mg/180 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2018.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Berlin, Stand: November 2018.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - non-small cell lung cancer: <http://www.nccn.org/index.asp> (letzter Zugriff: 3. Mai 2019). Fort Washington, Version 3.2019, Stand: 18. Januar 2019.
6. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ et al.: Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: A randomized, multicenter phase II trial. J Clin Oncol 2017; 35: 2490-2498.
7. Shaw AT, Kim TM, Crino L et al.: Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 874-886.
8. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ et al.: Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 1683-1696.
9. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al.: Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2027-2039.
10. European Medicines Agency (EMA): Zykadia® - Ceritinib: European Assessment Report (EPAR) (Procedural steps taken and scientific information after authorisation): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/zykadia-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/zykadia-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf) (letzter Zugriff: 3. Mai 2019). London, 12. Juli 2018.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden - Version 5.0: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf> (letzter Zugriff: 3. Mai 2019). Köln, 10. Juli 2017.

### 5.11 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Datum	6. Mai 2019
Stellungnahme zu	Brigatinib
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
<p>1. <b>Zusammenfassung</b></p> <p>Mit Brigatinib (Alunbrig®) wird bereits das vierte neue Arzneimittel für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Nachweis eines <i>ALK</i> Rearrangements bewertet. Brigatinib ist zugelassen für die Therapie nach Vorbehandlung mit Crizotinib. Der G-BA hat Ceritinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><i>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</i></p> <table border="1" data-bbox="147 767 1458 1007"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen / Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>Ceritinib</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Unsere Anmerkungen sind:</b></p> <p>Die ZVT entspricht nicht mehr dem Stand des Wissens. In der aktuellen, klinischen Situation ist Alectinib die Therapie der Wahl nach Versagen von Crizotinib, insbesondere beim Nachweis von Hirnmetastasen.</p> <p>Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten von ALTA, einer internationalen, multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-II-Studie, in der 2 Dosierungen von Brigatinib gegeneinander getestet werden. Daten eines direkten Vergleichs gegenüber einem anderen ALK-Inhibitor liegen nicht vor.</p> <p>Brigatinib führt in der höheren und von der EMA zugelassenen Dosierung zu einer hohen</p>		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen / Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	Ceritinib	nicht quantifizierbar	-	nicht belegt	-						
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																				
Subgruppen / Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																			
keine	Ceritinib	nicht quantifizierbar	-	nicht belegt	-																			

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Remissionsrate, zu langem progressionsfreien und Gesamtüberleben.</p> <p>Brigatinib hat eine hohe Wirksamkeit bei cerebralen Metastasen.</p> <p>Brigatinib gehört mit Alectinib zu den wirksamsten und bestverträglichen der bisher zugelassenen ALK-Inhibitoren. Eine exakte Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Studien nicht möglich.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wurde für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für Männer bei 70 Jahren.</p> <p>Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei der Krebssterblichkeit liegt das Lungenkarzinom bei Männern an erster, bei Frauen an zweiter Stelle.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Basis für die Stratifikation der medikamentösen Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC ist heute die gezielte molekulargenetische und immunhistochemische Diagnostik auf prädiktive Mutationen [2]. Bei 4-5% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement (Gentranslokation oder -inversion) mit Beteiligung des <i>ALK</i> Gens nachweisbar. Häufigster Translokationspartner ist <i>EML4</i>. Diese erworbene genetische Veränderung führt zur Überexpression von ALK (Anaplastische Lymphom-Kinase). ALK ist eine Tyrosinkinase, die im normalen Lungengewebe nicht aktiv ist. Durch die ständige ALK-Aktivierung kann es unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung kommen. Der Nachweis von ALK Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom, jüngerem Lebensalter und dem fehlenden Nachweis von aktivierenden EGFR Mutationen.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<p>Daten zu den gezielten ALK-Inhibitoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 2: Randomisierte Studien zu gezielten Inhibitoren in der Zweitlinientherapie von Patienten mit ALK+ NSCLC</i></p>									
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )		
Shaw, 2013 [3]	Zweitlinie	Docetaxel oder Pemetrexed	Crizotinib	347	20 vs 65 <sup>6</sup>  p < 0,0001	3,0 vs 7,7 0,49 <sup>7</sup>  p < 0,0001	22,8 vs 20,3 1,02  n. s. <sup>8</sup>		
Shaw, 2017 [4]	Zweitlinie, nach Crizotinib	Docetaxel oder Pemetrexed	Ceritinib	231	6,9 vs 39,1	1,6 vs 5,4 0,41  p < 0,001	20,1 vs 18,1 1,00  n. s.		
Shaw, 2016 [5], Ou, 2017 [6] Yang, 2017 [7]	Zweitlinie		Alectinib	225	51,3	8,3	26		
Novello, 2017 [8]	Drittlinie, nach platinhaltiger Chemotherapie und nach Crizotinib	Docetaxel oder Pemetrexed	Alectinib	107	2,9 vs 37,5	1,4 vs 9,6 0,15  p < 0,001	n. s.		
Kim, 2017 [9]	Zweitlinie, nach Crizotinib	Ceritinib	Brigatinib 180 mg	110	54	16,7	34,1		
<p><sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. s. - nicht signifikant;</p> <p>Brigatinib ist ein Inhibitor der anaplastischen Lymphomkinase (ALK). Die chemische Struktur führt zu Wirksamkeit auch bei Resistenzmutationen.</p>									

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Brigatinib</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Zweitlinientherapie von Patienten mit ALK+ NSCLC aufgrund der bisherigen Zulassungen und der Festlegungen der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG sind</p> <p>Alectinib bei Patienten, die nicht mit Alectinib vorbehandelt sind, oder Ceritinib</p> <p>Aufgrund der hohen Wirksamkeit von Alectinib im ZNS sehen wir einen Vorteil gegenüber Ceritinib bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten. Die vom G-BA festgelegte ZVT wird diesen, im Rahmen des Verfahrens bereits diskutierten und im Beschluss berücksichtigten Aspekten nicht gerecht.</p> <p>Die Zulassung von Alectinib für die Erstlinientherapie wird den Algorithmus in den nächsten Jahren verändern.</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Mit dem vorliegenden Beschluss wird die ursprünglich festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Ceritinib um den ALK-TKI Alectinib ergänzt und wie folgt gefasst:</p> <p>Für Brigatinib zur Behandlung des Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie „Ceritinib oder Alectinib“</p> <p>Hiermit wird der im Beschluss des G-BA vom 19.10.2017 für Alectinib beschiedene Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen berücksichtigt und den aktuellen Leitlinienempfehlungen und den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften zum therapeutischen Stellenwert der Therapie mit Alectinib Rechnung getragen, wonach Alectinib in der klinischen Versorgung der Patienten mit</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DKG

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)
		Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positiven NSCLC eine weitere Standardtherapie darstellt.
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, offene, nicht vergleichende, randomisierte Phase-II-Studie ALTA. In dieser Studie wurden zwei verschiedene Dosierungen von Brigatinib miteinander verglichen. Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer führt einen indirekten Vergleich mit Ceritinib als ZVT durch und vergleicht Daten von ALTA mit ASCEND-5. Als Methode wird die Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) gewählt.</p> <p>Wir begrenzen uns in unserer Auswertung auf die Dosierung von 180mg/Tag.</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Studienparameter bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Die mittlere Überlebenszeit liegt bei der 180mg-Dosierung von Brigatinib bei 34,1 Monate. Dieser Zeitraum ist erfreulich lang und liegt numerisch oberhalb der Therapie mit Ceritinib und numerisch auch oberhalb der Daten von Alectinib.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem fortgeschrittenen Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit NSCLC. Ein spezielles Problem beim ALK+ NSCLC ist die hohe und morbiditätsträchtige Rate von ZNS Metastasen.</p>	<p>Es liegen keine direkt vergleichenden Studien oder adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Brigatinib gegenüber Ceritinib vor. Für den Nachweis des Zusatznutzens von Brigatinib werden Ergebnisse aus dem zulassungskonformen Brigatinib-Arm der Studie ALTA und dem Ceritinib-Arm der Studie ASCEND-5 vorgelegt und miteinander verglichen: Einerseits anhand eines Matching-adjustierten indirekten Vergleichs (MAIC) in der Hauptanalyse und andererseits anhand eines naiven Vergleichs in einer Sensitivitätsanalyse.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Unter Brigatinib wurde ein Median des progressionsfreien Überlebens von 16,7 Monaten erreicht. Dieser Wert liegt deutlich oberhalb des Medians von 5,4 Monaten unter Ceritinib und von 8,3 Monaten unter Alectinib, siehe Tabelle 2.</p>	<p>Der MAIC wird aufgrund gravierender methodischer Unsicherheiten nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Insgesamt entspricht die Datenlage aus dem MAIC einem nicht-kontrollierten Vergleich. Für entscheidende methodische Teilschritte im MAIC existieren bisher keine methodisch anerkannten, standardisierten Verfahren, z.B. zur Selektion der Baseline-Charakteristika und Schätzung der Gewichte der Patienten. Ebenso liegen für das Angleichen der Patientenpopulationen aus beiden Studien auf Ebene individueller Patientendaten (IPD) und virtueller individueller Patientendaten (VIPD) bislang keine methodischen Publikationen vor. Zudem können die Kriterien für die Auswahl der Klinikärzte und die genaue Ermittlung der</p>
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Remissionsrate von 54% ist hoch und vergleicht sich positiv mit der Remissionsrate von Ceritinib und ist in etwas so hoch wie die Remissionsrate von Alectinib.</p>	

<p><b>4. 3. 2. 3. ZNS-Metastasen</b></p> <p>Die Rate cerebraler Metastasen ist bei Patienten mit ALK+ NSCLC besonders hoch, insbesondere nach einer Vorbehandlung mit Crizotinib. Hier liegt die erwartete Metastasierungsrate im ZNS bei etwa 70%. Dieser Wert wurde in der ALTA-Studie bestätigt. Von 217 mittels MRT untersuchten Patienten hatten 153 cerebrale Metastasen (71%). Die Remissionsrate unter Brigatinib im 180mg-Arm lag bei 67%. Das mediane progressionsfreie Überleben in dieser Patientengruppe betrug 15,8 Monate.</p> <p>In der ALUR Studie zu Alectinib wurde für ein vergleichbares Patientenkollektiv (Patienten mit messbaren ZNS Metastasen) eine Remissionsrate von 54% und ein medianes progressionsfreies Überleben von 9,6 Monaten erreicht. In der ASCEND-5 Studie zu Ceritinib lag die Ansprechrate bei betrug das mediane PFS 4,4 Monate, die Ansprechrate lag bei 35%.</p> <p>Die Rate cerebraler Metastasen ist bei Patienten mit ALK+ NSCLC besonders hoch. Das wurde in der ALTA-Studie bestätigt. Von 217 mittels MRT untersuchten Patienten hatten 153 cerebrale Metastasen (71%). Die Remissionsrate unter Brigatinib im 180mg-Arm lag bei 67%. Das mediane progressionsfreie Überleben in dieser Patientengruppe betrug 15,8 Monate.</p>	<p>Kollinearität (insbesondere das Untersuchen der paarweisen Multikollinearität) nicht nachvollzogen werden. Daraus ergibt sich insgesamt das Risiko einer hohen Verzerrung (Selektionsbias) und einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung, welches durch das Fehlen eines Brückenkomparators zusätzlich verstärkt wird. Darüber hinaus besteht die inhaltliche Problematik, dass durch den MAIC auf eine Vortherapiesituation mit Chemotherapie adjustiert wird, die nicht (mehr) die derzeitige Versorgungsrealität der TKI-Vorbehandlung abbildet.</p> <p>Für die in der Sensitivitätsanalyse dargestellten Ergebnisse des naiven Vergleichs zweier Studien ohne Berücksichtigung der strukturellen Unterschiede ist keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitbar.</p> <p>Als unterstützende Evidenz werden für Brigatinib in nicht vergleichender Form die Ergebnisse des zulassungskonformen Brigatinib-Arms der Studie ALTA, AP26113-11-101 und ALTA-1L dargestellt. Aus der nicht vergleichenden Darstellung der Brigatinib-Ergebnisse aus den Studien ALTA und AP26113-11-101 ergibt sich kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist. Da die Patienten in der Studie ALTA-1L aufgrund der fehlenden Vorbehandlung mit Crizotinib nicht den Patienten der Zielpopulation</p>
<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in der Zulassungsstudie bei 69,1% der Patienten unter Brigatinib auf. Schwere Nebenwirkungen, die unter Brigatinib bei mehr als 5% der Patienten auftraten, waren Hypertonie und Erhöhung der CK. Ebenfalls beobachtet wurden eine Erhöhung von Amylase und Lipase. Pulmonale Nebenwirkungen Grad 3 und 4 traten früh in der Behandlung in 2,7 % der Patienten auf. Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurden bei 9,1% der Patienten berichtet.</p> <p>Die in ALTA berichteten Nebenwirkungen entsprechen in Art und Häufigkeit den inzwischen in der Erstlinientherapie beobachteten und publizierten Nebenwirkungen [10].</p>	

	<p><b>4. 3. 2. 5. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Lebensqualität wurde mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Dabei zeigte sich in der Zulassungsstudie eine Verbesserung ab Therapiebeginn bis etwa zum 7. Monat, dann ein langsamer Abfall.</p>	<p>im vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen und im Kontrollarm mit Crizotinib behandelt wurden, lässt sich aus diesen Ergebnissen keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p>
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht ist kurz. Der vom pU durchgeführte indirekte Vergleich gegenüber Ceritinib wird vom IQWiG nicht akzeptiert. Der inhaltlich sinnvolle Vergleich gegenüber Alectinib wird im Bericht nicht erwähnt.</p> <p>Ein Grund der gegen die Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten Ergebnisse bei der Ableitung eines Zusatznutzens von Brigatinib vs Ceritinib spricht ist laut IQWiG die Änderung der für Ceritinib zugelassenen Dosierung auf 450mg/d in Kombination mit einer Mahlzeit. Diese Dosis wurde in einer offenen Phase-1-Studie erhoben (ASCEND-8), publiziert ist bislang nur der erste Teil der Studie der Pharmakokinetik und Sicherheit unterschiedlicher Dosierungen untersucht. Effektivitätsdaten über die Ansprechrate hinaus sind auch beim letzten Update der Studie 2018 wegen der noch zu kurzen Beobachtungszeit nicht berichtet worden. Ein Vergleich ist somit nicht möglich, aber auch die Unterlegenheit wurde nicht gezeigt. Wir sehen hier keinen hinreichenden Grund für die Ablehnung einer Verwertbarkeit der MAIC ins Feld.</p>	<p>Da keine Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, ist ein Zusatznutzen von Brigatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, nicht belegt.</p>
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Brigatinib gehört mit Alectinib zu den wirksamsten, bisher zugelassenen ALK-Inhibitoren. Dieser Effekt zeigt sich hier in der Zulassungsstudie für die Crizotinib-vorbehandelte Patienten, und wurde inzwischen auch in der Erstlinientherapie im direkten Vergleich mit Crizotinib bestätigt [10].</p> <p>Da in der Zulassungsstudie nur zwei verschiedene Dosierungen von Brigatinib gegeneinander verglichen wurden und kein direkter Vergleich gegenüber einem anderen Arzneimittel vorliegt, ist eine valide Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich.</p> <p>Sehr ähnlich zu Alectinib ist auch unter Brigatinib ein starker Effekt bei Hirnmetastasen aufgrund seiner hohen Liquorgängigkeit zu beobachten. ZNS-</p>	

	<p>Metastasen führen zu einer raschen Verschlechterung der Lebensqualität aufgrund der belastenden neurologischen Symptome.</p> <p>Nebenwirkungen sind unter Brigatinib häufig. Bei den meisten unerwünschten Ereignissen handelt es sich um Laborveränderungen, wie sie auch in derselben oder einer anderen Form unter den anderen ALK-Inhibitoren auftreten. Relevant ist die Hypertonie, die anfänglich regelmäßige Kontrollen, eine Anpassung der antihypertensiven Medikation und ggf. eine Dosisreduktion erforderlich machen.</p>	
--	---	--

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2017. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al.: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 368:2385-2394, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1214886](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886)
4. Shaw AT, Kim TM, Crino L et al.: Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 18:874-886, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30339-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30339-X)
5. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S et al.: Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 17:234-242, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00488-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00488-X)
6. Ou SH, Ahn JS, de Petris L et al.: Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A phase II global study. J Clin Oncol 34:661-668, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2015.63.9443](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.9443)
7. Yang YC, Ou SI, de Petris L et al.: Pooled systemic efficacy and safety data from the pivotal phase II studies (NP28673 and NP28761) of alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 12:1552-1560, 2017 Jul 6. DOI: [10.1016/j.jtho.2017.06.070](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.06.070)
8. Novello S, Mazieres J, Oh IJ et al.: Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. Ann Oncol 29:1409-1416, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy121](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy121)
9. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ et al.: Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol 35:2490-2498, 2017. DOI : [10.1200/JCO.2016.71.5904](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.5904)
10. Camidge DR, Kim DW, Ahn MJ et al.: Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 379:2027-2039, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1810171](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Brigatinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 27. Mai 2019

von 10.00 Uhr bis 10.47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Henschel

Frau Dr. Moroni-Zentgraf

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

Herr Dr. Gilg

Herr Altmann

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

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

Herr Dr. Kaskel

Herr Pfau

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

Frau Dr. Brinkmann

Frau Wohlleben

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

Herr Dr. Hackmann

Herr Fecker

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Granold

Herr Dr. Hahn

Herr Dr. Kretz

Herr Dr. Ratsch

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

Herr Prof. Dr. Grohé

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf Sie herzlich zu unserer heutigen Anhörung über Brigatinib begrüßen. Sie werden sicher Herrn Prof. Hecken vermissen. Er ist heute und morgen verhindert, sodass ich ihn als stellvertretendes unparteiisches Mitglied vertrete. Mein Name ist Christian Zahn. Ich habe die Freude, die Sitzung heute zu leiten.

Zunächst geht es um Brigatinib als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib. Schriftliche Stellungnahmen sind eingegangen von der Takeda, der AKDL, der DHGO und der AIO, der DGP, von den Unternehmen BMS, Boehringer, MSD, Pfizer, Roche, Medac und schließlich vom vfa.

Meine Damen und Herren, bevor wir in die eigentliche Anhörung eintreten, muss ich die Anwesenheit feststellen. Vom pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Dr. Granold, Herr Dr. Hahn, Herr Dr. Kretz und Herr Dr. Ratsch anwesend – ja -, für die DGHO Herr Prof. Wörmann, von der Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft Herr Prof. Grohé, von Boehringer Herr Dr. Henschel, Frau Dr. Moroni-Zentgraf, Herr Dr. Gilg, Herr Dr. Altmann – ja -, von der Medac Herr Dr. Erdmann, von der MSD SHARP & DOHME Herr Dr. Kaskel, Herr Pfau und von Pfizer Frau Dr. Brinkmann und Frau Wohlleben – ja -, von Roche Herr Fecker und Herr Dr. Hackmann – ja -, für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner. Sie habe ich beide schon gesehen.

Meine sehr geehrten Damen und Herren! Wie immer bitte ich Sie, bei Wortmeldungen ausdrücklich Ihren Namen und diejenigen zu nennen, die Sie vertreten, da wir ein Wortprotokoll führen.

Bevor wir in die Anhörung eintreten, bei der wir eine Reihe wichtiger Fragen zu klären haben, haben wir zwei Fragen an die Kliniker: Wie beurteilen Sie den Stellenwert von Ceritinib in der Therapie des Crizotinib-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC gegenüber anderen Behandlungsalternativen? Welche Aussagen leiten Sie für Brigatinib aus dem matching-adjustierten indirekten Vergleich der Studien ALTA und ASCEND-5 für die klinische Praxis ab? Das sind die beiden Fragen, die wir an die Kliniker haben.

Ich bitte jetzt um Ihr Eingangsstatement. Wer macht das von Ihnen? – Herr Ratsch. – Herr Ratsch, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Ratsch (Takeda):** Vielen Dank für die einführenden Worte, sehr geehrter Herr Vorsitzender. – Verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich bedanke mich für die Möglichkeit, hier im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu Brigatinib einige einleitende Worte äußern zu dürfen. Bevor ich damit beginne, möchte ich Ihnen meine Kollegen vorstellen, die heute mit mir hier sind. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Julian Kretz. Er ist als Medical Advisor bei Takeda für den Bereich thorakale Tumore zuständig. Zu meiner Linken sitzt Herr Dr. Matthias Granold. Er ist Biologe und war als Medical Writer maßgeblich an der Erstellung des Dossiers beteiligt. Daneben sitzt Herr Dr. Andreas Hahn. Er ist Mathematiker und hat als Biostatistiker die Analysen und Auswertungen für das vorliegende Dossier verantwortet. Mein Name ist Dr. Boris Ratsch. Ich leite den Bereich Market Access im Geschäftsbereich Onkologie bei Takeda.

Heute geht es erstmalig um den Wirkstoff Brigatinib, der als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen nichtkleinzelligem Lungenkarzinom zugelassen ist, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden. Die Zulassung von Brigatinib im November 2018 basiert vornehmlich auf der offenen, randomisierten, nicht kontrollierten Phase-II-Studie ALTA mit einer bisher in dieser Therapiesituation nicht erreichten Wirksamkeit. So betrug das mediane Gesamtüberleben 34,1 Monate und das mediane progressionsfreie Überleben 16,7 Monate. Zur Erinnerung: Noch vor wenigen Jahren lag das mediane Überleben in dieser Indikation bei unter 12 Monaten.

Gestützt wurde das Zulassungspaket von einer relevanten Phase-I/II-Studie sowie von einer die Wirksamkeit und Sicherheit bestätigenden Phase-III-Studie bei Tyrosinkinase-Inhibitor-naiven Patienten. Wie Ihnen bereits bekannt ist, steht für die Bewertung des Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Ceritinib leider keine direkt vergleichende Studie zur Verfügung. Dies liegt zum einen daran, dass Ceritinib zum Zeitpunkt der Studienplanung noch nicht zugelassen war und somit nicht als Komparator dienen konnte und zum anderen eine Chemotherapie nicht mehr vertretbar war, denn die Ansprechrate liegt bei Tyrosinkinase-Inhibitoren um ein Vielfaches höher als bei Chemotherapie. Zudem wären viele Patienten und Ärzte wohl nicht bereit gewesen, das Risiko einer Randomisierung in den Chemo-Arm zu tragen. Auch Alectinib war noch nicht zugelassen.

In Konsequenz der eben skizzierten Problematik konnten wir im Dossier keinen direkten Vergleich gegenüber der zVT Ceritinib darstellen und wegen des Fehlens eines gemeinsamen Brückenkomparsators auch keinen indirekten Vergleich nach Bucher. Um anhand der uns vorliegenden Daten trotz allem vergleichende Evidenz zu erzeugen, haben wir mittels eines matching-adjustierten Verfahrens die zulassungsbegründende Studie für Brigatinib – das war die Studie ALTA – mit der verfahrensrelevanten Ceritinib-Studie ASCEND-5 verglichen und zusätzlich noch einen naiven historischen Vergleich durchgeführt.

Takeda ist sich bewusst, dass indirekte Vergleiche und daraus resultierende Ergebnisse keine randomisierten kontrollierten Studien ersetzen können und eine Verzerrung nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Wir sind aber davon überzeugt, dass die vorgelegten Vergleiche hinreichend valide und auch aussagekräftig genug sind, um im Rahmen der Nutzenbewertung dennoch betrachtet und ausgewertet zu werden. Zudem sehen wir die präsentierten Effekte als geeignet an, um den Stellenwert von Brigatinib in der derzeitigen Therapielandschaft heute mit Ihnen allen diskutieren zu können. Die hohe Dynamik, das heißt, die Geschwindigkeit des medizinischen Fortschritts in diesem Therapiegebiet, ist allen hier im Raum bekannt. Das zeigt sich in der Vielzahl von Zulassungen und Nutzenbewertungsverfahren der letzten Jahre.

Im Jahr 2012 wurde mit dem ALK-Inhibitor Crizotinib die erste zielgerichtete Therapie zur Behandlung von ALK-positiven NSCLC-Patienten zugelassen. Crizotinib etablierte sich als neuer Standard, da es nach Zulassung die Chemotherapie vollständig ersetzte. Es folgten Ceritinib 2015 und Alectinib 2017 als ALK-Inhibitoren der zweiten Generation.

Der therapeutische Bedarf dieser Patientenpopulation ist jedoch nach wie vor groß, da die Mehrzahl der Crizotinib-vorbehandelten Patienten unter Ceritinib oder Alectinib innerhalb von 10 Monaten einen Progress erleidet oder an der Erkrankung verstirbt. So legen es zumindest die PFS-Ergebnisse der klinischen Studien nahe. Insbesondere die Entwicklung von Hirnmetastasen ist in der vorliegenden Indikation ein bedeutender Mortalitäts- und Morbiditätsfaktor. Insbesondere hier zeigt sich der große Stellenwert von Brigatinib.

Zusätzlich zur guten systemischen Wirkung verfügt Brigatinib in dieser Linie über die beste intrakranielle Wirksamkeit mit einem intrakraniellen medianen PFS von 18,4 Monaten und einer objektiven intrakraniellen Ansprechrate von 67 %, und das bei guter Verträglichkeit. Die Verfügbarkeit von Brigatinib ermöglicht es nun, die Prognosen der Patienten im Rahmen eines sequentiellen Therapieansatzes deutlich zu verbessern, gerade im Hinblick auf die Metastasierung im Gehirn und die sich unter Therapie häufig herausbildenden Resistenzen.

Wir würden uns freuen, wenn wir in der letzten Phase dieser Nutzenbewertung die Studiendaten und insbesondere die präsentierten vergleichenden Daten mit Ihnen diskutieren könnten. Diese stellen aus unserer Sicht für Patienten einen bisher unerreichten Zusatznutzen dar. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Ich gebe in die Runde für Fragen frei. – Frau Dr. Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Sie haben zum matching-adjustierten Vergleich ausgeführt. Auch die AkdÄ, die heute leider nicht vertreten ist, ist in ihrer Stellungnahme darauf eingegangen. Dieser Vergleich wurde vom NICE ebenfalls angesehen. Ich habe zwei Fragen. Sie sind darauf eingegangen, dass es sich nicht um einen klassischen indirekten adjustierten Vergleich handelt, weil Sie keinen Brückenkomparator haben. Das ist klar. Sie haben versucht, die Daten aus der ALTA-Studie an die Daten aus der Crizotinib-Studie, aus der ASCEND-Studie anzupassen. Dabei haben Sie bestimmte Faktoren identifiziert. Wenn man sich diese anschaut, fällt vor allem auf, dass die vorige Chemotherapie – in der ASCEND-Studie fast 100 %, in der ALTA-Studie knapp drei Viertel – viel seltener war. Die Crizotinib-Therapie als letzte Behandlung ist in der ALTA-Studie häufiger. Die Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien über drei ist in der ALTA-Studie über ein Drittel und in der ASCEND-Ceritinib-Studie nur 81 %.

Wenn man sich die Entwicklung in dem Indikationsgebiet anschaut, spiegelt das eventuell wider, wie sich das entwickelt hat. Zu dem Zeitpunkt, als Ceritinib auf den Markt kam, gab es noch nicht so viele Therapielinien. Es ist plausibel, dass wir nicht so viele Vortherapien haben. Der Stellenwert der vorherigen Chemotherapie nimmt ab. Meine Frage ist: Sie haben Ihre Studie, die die aktuellere Therapiesituation abbildet, an eine Studie angepasst, die eigentlich eine ältere Therapiesituation darstellt und jetzt nicht mehr aktuell ist. Inwiefern können Sie für die jetzige Therapiesituation mit diesem Vorgehen verlässliche Aussagen ableiten?

**Herr Dr. Ratsch (Takeda):** Das übernehme ich, gegebenenfalls würde mein Kollege Hahn einspringen, wenn es um die Details von Matching geht. – Bezüglich der Aktualität sehe ich es so, dass die Studien gar nicht so unterschiedlich sind. Der Studienstart der beiden Studien ALTA und ASCEND-5 liegt tatsächlich nur ein Jahr auseinander. Der Rekrutierungszeitraum ist sogar fast überdeckend bis zum Ende. Ich kann noch einmal die Startzeitpunkte nennen. Für die ASCEND-5 war das Juni 2013 und für die ALTA-Studie Juni 2014. Die ASCEND-5-Studie hat bis November 2015 rekrutiert, die ALTA-Studie bis September 2015. Das heißt, wir sehen keinen relevanten Unterschied, insbesondere in den nach Studienende zur Verfügung stehenden Therapien, aber auch keinen verzerrenden Unterschied in den Studientherapien bis zum Studienstart. Für den Unterschied, den Sie erwähnt haben, wurde adjustiert. Ich weiß nicht, ob Sie darauf hinauswollten, dass das auf Grund der Aktualität zu einer Verzerrung führen kann.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Müller, ergänzend?

**Frau Dr. Müller:** Entschuldigung, ich habe mich wahrscheinlich nicht klar genug ausgedrückt. Dass Sie genau für diese Faktoren in der ALTA-Studie adjustiert haben, ist mir klar. Die relevanten Unterschiede lagen in dem Bereich. Nur Sie haben in eine Richtung adjustiert. Sie haben Ihre Patienten so gewichtet, dass Sie den ASCEND-Patienten nahekommen. Unabhängig davon, wie der Rekrutierungszeitraum ist, würde ich denken, dass ein Kollektiv, das eine vorherige Chemotherapie zu fast 100 % hatte – vielleicht können wir dazu die Fachgesellschaften fragen – nur eingeschränkt die heutige Versorgungsrealität wiedergibt. Das war meine Frage.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Hahn, bitte.

**Herr Dr. Hahn (Takeda):** Ich möchte dazu Stellung nehmen. Grundsätzlich haben Sie Recht. Es ist so, dass diese Studie, wie es bei allen Zulassungsstudien ist, vor sechs Jahren geplant wurde und begann und am Ende einer Studienlaufzeit nur bedingt – gerade in unserem Setting, das relativ dynamisch ist – in der aktuellen Therapiesituation ist. Wenn wir uns die Situation anschauen, in der wir uns befanden, als wir den indirekten Vergleich durchführen mussten, so mussten wir uns mit einer Studie vergleichen, die die zVT evaluiert hat. In dem Fall gab es im Wesentlichen nur diese Studie, die uns zur Verfügung stand. Diese war auch für die Nutzenbewertung relevant. Anhand der von Ihnen angesprochenen Matching-Faktoren haben wir unsere Population an die Studiensituation von Ceretinib herangematcht, sodass unsere Population der Studienpopulation der Ceretinib-Studie entsprach. Wir haben uns, wenn Sie so wollen, durch das Matching hinsichtlich des Studienstarts auf den Start der Ceretinib-Studie zurückbewegt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Dr. Müller.

**Frau Dr. Müller:** Das war immer noch keine Antwort auf meine Frage. Vielleicht können die Fachgesellschaften etwas zum Therapiestandard, Erstlinie, Zweitlinie in allen möglichen aktuellen Konstellationen aus Ihrer Sicht sagen, Stellenwert, Chemotherapie in der Erstlinie usw.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Prof. Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** In der Tat finde ich die Situation erfreulich schwierig im Moment. Erfreulich, weil wir hier eine Gruppe von Patienten haben, die wir früher schlecht behandeln konnten, die jetzt offensichtlich Jahre – wir reden von fünf und mehr Jahren – länger leben. Das ist für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom ganz ungewöhnlich. Dazu haben wir hier öfter diskutiert. Bei Crizotinib und Ceretinib haben wir gedacht, das ist ein Durchbruch. Dann haben wir gemerkt, dass es relativ viele Nebenwirkungen gibt. Wir haben gemerkt, dass die ZNS-Metastasen nicht abgedeckt werden. Das Besondere an diesem Lungenkarzinom scheint zu sein, dass 70 % der Patienten Hirnmetastasen entwickeln. Das ist ungewöhnlich, aber offensichtlich fühlen die sich dort besonders wohl. Insofern sind wir natürlich dankbar, wenn wir Substanzen bekommen, die liquorgängig sind. Da stehen jetzt mit Alectinib und Brigatinib zwei zur Verfügung.

Die Situation hat sich ziemlich dramatisch verändert. Als wir ursprünglich mit Chemotherapie anfangen – das ist, glaube ich, das, worauf Sie anspielen –, wären Crizotinib, Ceretinib die

Situation nach der Chemotherapie gewesen. Inzwischen würden wir sagen: Kinase-Inhibitoren auf jeden Fall an erster Stelle. Chemotherapie rutscht ganz nach hinten. Nachdem Sie die Nutzenbewertung zu Alectinib gemacht haben, ist Alectinib jetzt an erster Stelle und für uns in der rezidierten Situation im Moment auch die Therapie der Wahl. Das heißt, wenn einer Crizotinib bekommen hat, würden wir danach Alectinib einsetzen.

Wir haben versucht, das in unserer Stellungnahme deutlich zu machen. Wir finden es schwierig, Ceretinib im Moment als Vergleichstherapie allein anzusetzen, sondern wir hätten gedacht, dass man Alectinib nehmen muss, gerade wegen der hohen ZNS-Wirksamkeit. Dazu würden wir Ceretinib nicht an erster Stelle einsetzen, außer wenn es wegen Nebenwirkungen keine Alternative gibt. Deshalb glauben wir, wenn wir ganz auf dem neuen Stand sind, müsste man die Vergleichstherapie anpassen. Wir haben früher schon für die Leitlinien diskutiert, wo der Wert von Brigatinib ist. Das ist im Moment für uns ein anderer Punkt. Wir schauen, wann man eine Phase-II-Studie so ernst nehmen kann, dass man davon ausgehen kann, dass in Phase III dasselbe oder ein ähnliches Ergebnis herauskommt. Die Ergebnisse, die Sie hier diskutiert haben, waren: Je besser die Gruppe auch molekular klinisch in Phase-II charakterisiert ist, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass in Phase III dasselbe herauskommt. Das schlechte Beispiel ist Olaratumab, ein ganz buntes Spektrum Sarkome. Ich glaube, darin sind 17 oder 18 verschiedene Sarkom-Typen: In der Phase-II-Studie ist das Risiko relativ hoch, dass in Phase III nicht dasselbe herauskommt. So ist herausgekommen, dass der Unterschied nicht da ist. Bei Osimertinib ist es genau das Gegenteil: EGFR positiv, molekular auf eine Punktmutation charakterisiert, Phase III fast deckungsgleich mit Phase II.

Dasselbe haben Sie bei Blinatumomab: akute lymphatische Leukämie, junge Leute Anfang 30, rezidiert, refraktär, Phase III fast deckungsgleich mit Phase II. So haben wir uns mit dieser Phase-II-Studie erst einmal wohlgeföhlt, weil sauber ALK-positiv charakterisiert, typisches klinisches Profil, tendenziell eher Nichtraucherin, sodass wir gedacht haben, damit kann man etwas anfangen. Deshalb würden wir sagen, dass bei rezidierten Patienten Brigatinib passt. Dann können wir uns klinisch entscheiden, ob Alectinib oder Brigatinib. Sie können kritisch fragen: Brauchen wir denn so viel Zeug?

Wenn Sie die letzte Anhörung zu Alectinib sehen, hatten wir festgeschrieben: Unter Alectinib gibt es 41 % der Patienten mit CTCAE-Grad 3/4-Nebenwirkungen. Das ist eine substanzielle Zahl. Insgesamt 11 % hatten die Studie wegen Nebenwirkungen abgebrochen. Das heißt, wir haben ordentlich Luft für eine zweite Substanz, weil es eine Gruppe von Patienten gibt, die Alectinib nicht tolerieren werden oder Kontraindikationen haben, zum Beispiel Hypertonie, sodass es nicht passt. Auch Photosensibilisierung ist für die Patienten sehr belastend. Für uns ist es im Moment ein Geschenk, dass wir bei Patienten, die über lange Zeit Crizotinib bekommen haben, jetzt formal zwischen Ceretinib, Alectinib und Brigatinib aussuchen können. Wir würden heute zwischen Alectinib und Brigatinib entscheiden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Eine Ergänzungsfrage von Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Sie sind auf sehr viele Aspekte eingegangen, auch auf die Therapieentscheidungen. Sie haben viele Fragen, die wir hatten, schon beantwortet. Sie empfehlen im Moment in Ihrer Leitlinie alternative ALK-Inhibitoren. Sie sind darauf eingegangen, dass die Zulassung auf die Secondline nach Crizotinib lautet. In der aktuellen Leitlinie vom letzten Dezember wird aber, wenn ich das nicht falsch gelesen habe, Alectinib

ganz vorne empfohlen. Können Sie dazu noch etwas sagen? Hier haben wir die Situation nach Crizotinib, da ist es wegen der Zulassung klar.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das haben wir uns lange überlegt. In der Leitlinie steht, dass wir sagen: Wenn heute ein Patient in die Erstlinie hineingeht, würden wir Alectinib entsprechend der Zulassung an die erste Stelle setzen. Wir haben aber eine große Gruppe von Patienten, die mit Crizotinib über längere Zeit gut laufen und Nebenwirkungen tolerieren. Diese Situation haben wir auch im Mai 2019. Die haben nicht mit Alectinib angefangen. Es gab keinen Grund zu switchen, weil sie gut angesprochen und das Präparat gut vertragen haben. Wir müssen auch Ideen haben, wie wir mit diesen Patienten in der Zweit- und Drittlinientherapie umgehen. Um diese geht es uns hier. Da die aber so lange Remissionszeiten, so langes PFS auch unter Crizotinib als Gruppe von Patienten haben, ist es eine relevante Überlegung. Das Thema wird sich irgendwann erledigt haben, aber nicht heute.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Ossevorth.

**Frau Ossevorth:** Ich muss noch einmal ein wenig zurückgehen und eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer stellen. Uns ist die Rationale für die Auswahl des Vergleichs noch nicht ganz klar geworden. Ihre Zulassungsstudie ist einarmig. Sie haben für den Vergleichsarm jedoch nur nach RCTs gesucht und auch jetzt für diese vorliegende Nutzenbewertung den Ceretinib-Arm aus der kontrollierten Studie ASCEND herangezogen. Für die EMA nehmen Sie aber bei dem MAIC im Vergleich zu den anderen Studien ASCEND-1 und ASCEND-2 vor. Warum? Liegt überhaupt eine vollständige Datenlage vor?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer beantwortet das? – Herr Dr. Granold.

**Herr Dr. Granold (Takeda):** Wir haben die Suche nach einer Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage der Verfahrensordnung des G-BA durchgeführt, nach der indirekte Vergleiche zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Therapie dann durchgeführt werden sollen, wenn keine RCT in dem Anwendungsgebiet vorliegt. Daher haben wir nur nach RCTs als beste verfügbare Evidenz gesucht. Hierbei haben wir ASCEND-5 als einzige RCT im Anwendungsgebiet mit Ceretinib identifizieren können.

Die anderen beiden Studien, die Sie angesprochen haben, die bei der EMA eingereicht wurden, sind eine Phase-I- und eine Phase-II-Studie, die in dem Verlauf für das Zulassungsverfahren relevant waren. Wir haben uns aber aus den eben genannten Gründen dafür entschieden, nur nach RCT als bestverfügbare Evidenzen zu suchen, um einen indirekten Vergleich zwischen den Therapien durchführen zu können.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Ossevorth, eine Nachfrage oder eine neue Frage? – Dann Herr Rieks, bitte.

**Herr Rieks:** Noch einmal zu Ihrer Argumentation: Die große Stärke eines RCTs liegt in der Strukturgleichheit der Behandlungsarme und in einer identischen Endpunkterfassung zwischen den Armen usw. Wenn man sich nur einen Arm dieser RCTs anschaut, geht diese ganze große Stärke verloren. In diesem Fall ist scheinbar die Wertigkeit dieses einen Armes so wie die einer normalen einarmigen Studie. Von daher hätten aus meiner Sicht auch

andere einarmige Studien an dieser Stelle den gleichen Erkenntnisgewinn und den gleichen Stellenwert gehabt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer beantwortet das? – Herr Hahn, bitte.

**Herr Dr. Hahn (Takeda):** Sicher steht man vor der Frage, welche Evidenz man gerade miteinander vergleicht. Das Problem ist, dass wir bei einer Phase-III-RCT in Hinsicht des – –

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Hahn, ob Sie vielleicht das Mikrofon näher an sich heranziehen könnten? Wir haben leider eine schlechte Akustik in diesem Raum. Das wäre sehr freundlich. – Danke schön.

**Herr Dr. Hahn (Takeda):** Ich beginne noch einmal. Sie haben gerade ausgeführt, dass der eigentliche Vorteil einer RCT die ausbalancierte Verteilung der Patienten auf die Studienarme ist. Demgegenüber hat eine RCT, insbesondere eine Phase-II-Studie, den Vorteil, dass das Patientenkollektiv besser beschrieben ist. Es ist umfangreicher. Die Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte ist dort in einem anderen Niveau operationalisiert worden. Wir hatten das Problem: Hätten wir alle drei Studien, die Sie angesprochen haben, als Vergleichstherapie gewertet, hätten wir eventuell nicht so gut matchen können, weil wir nicht sicherstellen können, dass insbesondere in den Phase-I- und -II-Studien genug Matching-Faktoren erhoben wurden, zumal wir in unserer Studie, in unserem indirekten Vergleich den Matching-Faktor Ethnie hinzugenommen haben, da es zumindest in der Literatur abweichend zur Expertenmeinung ein zusätzlicher Risikofaktor für das Outcome ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Ossevorth.

**Frau Ossevorth:** Ich habe noch eine andere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Für den matching-adjustierten indirekten Vergleich liegen für den EORTC QLQ-C30 nur unvollständige Daten vor. Nur drei der acht Domänen, der Morbi-Domäne, sind beantwortet bzw. herangezogen worden, und nur drei der sechs Domänen der Lebensqualität gingen in den direkten Vergleich ein. Für die übrigen Endpunkte haben Sie im Modul 1 die entsprechenden Werte kommentarlos ergänzt. Können Sie uns erklären, warum Sie das gemacht haben?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Granold.

**Herr Dr. Granold (Takeda):** Es ist richtig, dass wir nur für die von Ihnen genannten drei Symptomskalen und drei Lebensqualitätsskalen einen matching-adjustierten indirekten Vergleich durchgeführt haben. Der Grund hierfür liegt darin, dass in der Studie ASCEND-5 nur für diese Skalen entsprechend Kaplan-Meier-Kurven dargestellt waren, die notwendig sind, damit wir daraus Daten extrahieren können, um diese mit den Daten aus der Brigatinib-Studie vergleichen zu können. Daher haben wir Time-to-event-Analysen für diese sechs Endpunkte durchgeführt, und wir haben einen historischen Vergleich mit der Berechnung von Odds Ratios für die übrigen Endpunkte durchgeführt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine Frage zur Ceretinib-Dosierung in der ASCEND-5-Studie. Da wurde noch die höhere Dosierung unabhängig von nüchtern verwendet.

Inzwischen wurden 450 mg reduziert, hauptsächlich wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen. Meine Frage ist: Da eine höhere Dosierung verwendet wurde, als jetzt in der Praxis eingesetzt wird, und man bei ihrem Vergleich einen Nachteil hat – Sie sehen bei den schweren UEs einen Vorteil für Brigatinib und einen Nachteil für Ceretinib. Könnte es da zu einer Verzerrung kommen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Hahn.

**Herr Dr. Hahn (Takeda):** Bei den indirekten Vergleichen ist es grundsätzlich so, dass eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Bei der Dosisanpassungsstudie für Ceretinib haben wir das Problem, dass das eine Pharmakogenetik-Studie ist. In unserer Indikation wurden keine Wirksamkeitsendpunkte erhoben. Die Fallzahl war extrem gering. Auch die Nachbeobachtungszeit war sehr gering, sodass man grundsätzlich hinterfragen kann, ob insbesondere die Sicherheitsparameter dort aufgrund der geringen Fallzahl und der geringen Nachbeobachtungszeit valide erhoben werden konnten. Wenn man sich die Safety anschaut und vielleicht darauf hinaus will, etwas seltenere Ereignisse zu erfassen, wäre eine entsprechende Fallzahl und Laufzeit der Studie notwendig.

Objektiv gesehen kann es sein, dass eine niedrigere Dosis zu einer geringeren Safety-Belastung führt. Ich würde mir aber nicht zutrauen, das aus der Dosisanpassungsstudie von Ceretinib vorbehaltlos zu schließen. Insbesondere für einen indirekten Vergleich hat sich diese Studie leider aufgrund ihres Designs und ihrer frühen Phase nicht geeignet.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Müller, eine ergänzende Frage?

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Sie haben jetzt eine Frage beantwortet, die das IQWiG gestellt hat, wenn ich das richtig verstanden habe, warum Sie die ASCEND-8-Studie nicht berücksichtigt haben, dass da nur für einen Teil der Endpunkte Daten wären, keine Wirksamkeitsendpunkte usw. Meine Frage war aber eigentlich eine andere. Meine Frage war: Gibt es eine systematische Verzerrung über die Verzerrung hinaus, die MAIC generiert, durch die Tatsache, dass dort eine höhere Dosis von Ceretinib als die in der Praxis eingesetzte verwendet wurde, weil wir gegen etwas vergleichen, bei dem die Dosis wegen Safety-Problemen reduziert wurde? Wenn ich mit der alten, höheren Dosis vergleiche, liegt der Schluss nahe, dass möglicherweise dadurch in einem Vergleich mit allen Unsicherheiten Safety-Vorteile künstlich erzeugt werden, die es in der Wirklichkeit nicht gibt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Hahn.

**Herr Dr. Hahn (Takeda):** Die Dosisreduktion bei Ceretinib hatte eine Intention. Die Intention war, wie Sie richtig angemerkt haben, dass das Nebenwirkungsprofil als nicht angemessen oder günstig erachtet wurde. Insofern ist anzunehmen, dass sich das Nebenwirkungsprofil verbessert, wenn die neue Dosierung korrekt oder erfolgreich ist. Wäre das so, könnte man durchaus von einer systematischen Verzerrung zugunsten von Brigatinib ausgehen. Allerdings würde ich aus der ASCEND-8-Studie nicht schließen können, dass sich das Nebenwirkungsprofil nachhaltig und belastbar reduziert hat. Man müsste eventuell bei den Klinikern fragen, ob sie Erfahrungen haben, ob sich das durch die Dosisanpassung deutlich reduziert hat. Wenn das so wäre, müsste man, was das Nebenwirkungsprofil betrifft, in dem indirekten Vergleich eher von einer Überschätzung bzw. einer Unterschätzung des Nachteils von Ceretinib gegenüber Brigatinib ausgehen. Allerdings muss ich noch einmal betonen,

dass wir diese mögliche Verzerrung nicht bewusst herbeigeführt hätten. Wir hätten es gern gegen die niedrigere Dosis evaluiert. Allerdings war das mit der Studie, die einzig und allein zur Verfügung stand, nicht möglich.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Granold.

**Herr Dr. Granold (Takeda):** Vielen Dank. – Ich möchte ergänzen, dass in der Studie ASCEND-8 nicht nur keine Wirksamkeitsendpunkte für die vorliegende Indikation untersucht wurden, sondern auch keine separaten Auswertungen bezüglich der Sicherheitsendpunkte.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Ossevorth, bitte.

**Frau Ossevorth:** Da bietet sich mir die Frage an: Auf der Patientenkarte, die mit der Behandlung von Brigatinib vorgeschrieben ist, wird explizit auf das Risiko für frühe Lungenschädigungen hingewiesen, Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankung. Die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer und an die Kliniker ist: Wie schätzen Sie den Stellenwert dieser Nebenwirkungen ein?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Prof. Dr. Grohé.

**Herr Prof. Dr. Grohé (DGP):** Die Patientengruppe mit EML4-ALK-Translokation ist eine relativ kleine Gruppe. Selbst sehr große Zentren sehen maximale Patientenkohorten über Jahre im niedrigen zweistelligen Bereich. Das ist eine sehr individualisierte personalisierte Medizin, die wir heutzutage bei diesen Patienten machen können. Die Frage von Ihnen ist: Ist die Vergleichstherapie mit Ceretinib nebenwirkungsreicher – Ceretinib versus Brigatinib –, und hat Brigatinib ein besonderes Signal bei Pneumonitis?

Dazu muss man zwei Dinge wissen: Erstens ist die Langzeittherapie dieser Patienten eine orale Langzeittherapie über viele Jahre. Die Patiententoleranz oder die Therapieadhärenz geht über die Nebenwirkungsarmut des entsprechenden Präparats. Da sehen wir bei Brigatinib im Vergleich zu Ceretinib deutliche Vorteile, weil das nebenwirkungsärmer ist. Zweitens hat Pneumonitis als Komplikation hat einen wichtigen genetischen und vor allen Dingen bevölkerungsepidemiologischen Hintergrund. Das findet sich deutlich häufiger in Ostasien, als es bei uns der Fall ist. Die Sensibilisierung gegenüber diesen Komplikationen ist mittlerweile bei uns in Mitteleuropa deutlich besser geworden. Die Pneumonitis-Komplikation tritt auf.

Wenn ich das zusammenfassen darf, ist es so, dass wir bei diesen Patienten, weil sie sehr lange leben können, mit verschiedenen Tyrosinkinase-Inhibitoren notwendigerweise verschiedene Präparate haben müssen. Wir verstehen erst jetzt – das ist für Sie vielleicht wichtig –, dass es bestimmte Resistenzmechanismen gibt und dass wir heutzutage biomarkergetriebene Ansätze bei Patienten mit diesen kleinen Fallgruppen haben wollen, zum Beispiel p53-Aberrationen oder Varianten beim EML4-ALK-Translokationsmuster. Das wissen wir erst seit Kurzem. Diese neuen Methoden werden in Zukunft dazu führen, in welcher Form wir welche Sequenz von Therapeutika zum Einsatz bringen. Auch wenn sie nebenwirkungsreicher sein können, werden sie trotzdem noch einen Stellenwert nach Versagen der besser verträglichen Therapie haben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Dr. Kretz.

**Herr Dr. Kretz (Takeda):** Ich würde gern noch einmal auf die anfänglich eintretenden pulmonalen Ereignisse eingehen und dazu Stellung nehmen. Wie der Name EOPEs (early onset pulmonary events) sagt, treten diese Ereignisse in der Anfangszeit der Behandlung auf, nach ungefähr zwei bis vier Tagen. Die Ereignisse sind nicht sonderlich häufig. Bei den 222 behandelten Patienten in der ALTA-Studie ist es bei 14 Patienten aufgetreten, sieben Patienten konnten weiter mit Brigatinib behandelt werden. Wie anfangs der Anhörung schon besprochen wurde, bringt jeder ALK-Inhibitor sein gewisses individuelles Sicherheitsprofil mit. Das bringt Brigatinib auch mit sich.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Kretz. – Frau Müller noch einmal, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine Nachfrage an Herrn Prof. Grohé. Sie haben ausgeführt, wie Sie aus der klinischen Erfahrung Brigatinib bezüglich der Nebenwirkungen sehen. Sie haben sich auch zu Ceretinib geäußert. Auf welche Ceretinib-Dosierung haben Sie sich bei Ihrer Äußerung bezogen, auf die 750 mg- oder auf die 450-mg-Dosis? Ich frage noch einmal, weil ich bisher noch keine Antwort bekommen habe: Sehen Sie Unterschiede in der klinischen Praxis, auch wenn es jetzt vielleicht nicht mehr so häufig eingesetzt wird, zwischen diesen beiden Dosierungen bezüglich der Nebenwirkungen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Prof. Dr. Grohé.

**Herr Prof. Dr. Grohé (DGP):** Ceretinib ist in der Altsubstanz – ob Sie die alte Standarddosierung nehmen oder die, die wir in Studien genutzt haben, oder jetzt die aktualisierte Form – die nebenwirkungsreichere Substanz im Sinne von alltäglichen Beschwerden des Patienten in unseren Händen. Das ist etwas, was berücksichtigt und bei diesen Patienten entsprechend durch flankierende Maßnahmen gehandhabt werden kann. Die Sequenz der Resistenz und des Therapieversagens hat aber weiterhin einen Stellenwert für Ceretinib bei Patienten mit dieser Translokation. Brigatinib hat in unseren Händen weniger Nebenwirkungen als die alltäglichen Komplikationen, die wir bei Ceretinib sehen. Ob Sie 450 mg oder 600 mg oder teilweise 750 mg Ceretinib nehmen, hängt davon ab, welche Gesamtsituation der Patient gerade erleidet, ob er das erste, zweite oder dritte Rezidiv hat und Sie froh sind, dass Sie trotzdem Tyrosinkinase-Inhibition weiterhin als therapeutisches Konzept machen können, statt Standard platinhaltiger Dublette. Insofern ist das für die Gesamtsituation im Jahr 2019 so, dass jede dieser Substanzen noch einen Stellenwert hat. Es kommt auf die individuelle Sequenz, das Resistenzmuster des Patienten und sein Progressionsverhalten an.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Müller hat noch eine Nachfrage.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe immer noch nicht verstanden, ob sich die beiden Dosierungen unterscheiden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Prof. Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Empfehlung ist zurzeit, mit der 450-mg-Dosierung zu beginnen. Wenn es gut toleriert wird und die Wirksamkeit nicht perfekt ist, kann man es steigern.

**Frau Dr. Müller:** Ich nehme an, wegen der Nebenwirkungen und nicht wegen der Wirksamkeit.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Nebenwirkungen sind bei Ceretinib heftig. Das ist sehr belastend. Deshalb ist zurzeit die niedrigere Dosierung zu Beginn die von uns empfohlene. Wenn es der Patient gut toleriert, hat man Spielraum.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Rieks, bitte schön.

**Herr Rieks:** Ich habe eine Frage zu den Operationalisierungen der Patientencharakteristika, für die gematcht wurde, und da konkret zur Anzahl der Vortherapien. Frau Müller hat es gesagt. Es gibt zwischen den Studienarmen deutliche Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der Vortherapien. Beispielsweise hatten im Brigatinib-Arm 25 % der Patienten nur eine Vortherapie, während das im Ceretinib-Arm lediglich ein Patient war. Gematcht wurde für den Anteil Patienten mit drei oder mehr Vortherapien. Dadurch wird nicht zwischen Patienten mit einer oder zwei Vortherapien unterschieden. Die Information, dass Patienten im Brigatinib-Arm deutlich häufiger nur eine Vortherapie hatten, geht verloren. Wäre nicht auch ein Vorgehen möglich gewesen, bei dem man für die genaue Anzahl Vortherapien gematcht hätte, dass man für alle drei Ausprägungen jeweils eine, zwei, drei oder mehr Vortherapien gematcht hätte?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Hahn.

**Herr Dr. Hahn (Takeda):** Theoretisch ist das denkbar. Das Problem bei den matching-adjustierten Vergleichen ist allerdings, dass Sie eventuell die effektive Fallzahl aus dem Brigatinib-Arm reduzieren. Das heißt, Sie reduzieren die Power eines indirekten Vergleichs, der grundsätzlich systembedingt nicht sehr hoch ist. Das bedeutet, dass wir dazu gezwungen waren, eine gewisse Clusterbildung vorzunehmen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, würde ich Ihnen, Herr Dr. Ratsch, die Gelegenheit geben, unter dem Eindruck der Diskussion noch einmal zusammenzufassen.

**Herr Dr. Ratsch (Takeda):** Vielen Dank für die angeregte Diskussion, die ich gern noch einmal kurz zusammenfasse und aus unserer Sicht die wichtigsten Punkte erwähne. Ich denke, wir alle sehen die hohe Dynamik in diesem Therapiegebiet und erkennen die unterschiedlichen Herausforderungen, die damit einhergehen, sowohl für die Studienplanung als auch die Interpretation der Ergebnisse. Ich glaube, der Vorteil, den dieser Fortschritt in der Arzneimittelentwicklung und diese hohe Dynamik für die Patienten mit sich gebracht haben, ist offensichtlich. Die Prognose der Betroffenen hat sich dank der neuen Arzneimittel mit Sicherheit weiter verbessert. Wir sind davon überzeugt, dass Brigatinib mit seiner sehr guten Wirksamkeit, sowohl der systemischen als auch der intrakraniellen Wirksamkeit, als ein entscheidender neuer Baustein etwas dazu beitragen kann. Das haben insbesondere die vergleichenden Daten gezeigt und aus unserer Sicht bewiesen, dass gegenüber Ceretinib beträchtliche und erhebliche Effekte zu verbuchen sind, die sich aufgrund der Studiensystematik und der Vergleichssystematik schwer quantifizieren lassen. Aus unserer Sicht gibt es allerdings einen Zusatznutzen für die Patienten. Wir sind davon überzeugt, dass

Brigatinib hilft, den noch bestehenden Bedarf in diesem Therapiegebiet zu decken, und entscheidend zur Verbesserung der Prognose der Patienten beiträgt. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Damit kommen wir zum Schluss unserer Anhörung. Ich möchte mich herzlich bei Ihnen bedanken. Sie können sicher sein, dass alles, was hier erörtert worden ist, in die weitere Diskussion einfließt. – Hiermit schließe ich die Anhörung und wünsche Ihnen einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 10:47 Uhr

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

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: 2018-B-085 (Brigatinib)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 27. Juni 2018

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse .....	6
3.2 Cochrane Reviews .....	17
3.3 Systematische Reviews.....	19
3.4 Leitlinien.....	70
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	98
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	102
Referenzen .....	104

## Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best supportive care
CIS	Cisplatin
DAHTA	DAHTA Datenbank
DOC	Docetaxel
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
M+	mutation positive (EGFR)
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PAX	Paclitaxel
PEM	Pemetrexed
PFS	Progression Free Survival

QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosinkinsaseinhibitor
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
WHO	World Health Organization
WT	Wild Type

## 1 Indikation

Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC)

*Anmerkung: Neu hinzugefügte Literatur, die nicht in der Evidenzsynopse 2017-B-188 zu finden ist, wurde rot markiert sowie blau markiert Literatur zu ALK-positiven NSCLC.*

## 2 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 1324s 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 88 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

---

#### **G-BA, 2018 [20].**

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib (Ablauf der Befristung)

Siehe auch IQWiG, 2017 [52].

#### **Anwendungsgebiet**

TAGRISSO ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).

„Hinweis: Der Beschluss vom 19. Oktober 2017 bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib in der Teilpopulation: Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt. Über die Nutzenbewertung von Osimertinib im gesamten Anwendungsgebiet laut Zulassung vom 2. Februar 2016 hat der G-BA bereits mit Beschluss vom 15. September 2016 beschlossen. Dabei wurden die Feststellungen zum Zusatznutzen für die oben genannte Teilpopulation (Teilpopulation „1a“ im Beschluss vom 15. September 2016) in ihrer Geltungsdauer zeitlich befristet.“

Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor:

#### **Vergleichstherapie**

„a) für Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt:

- eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie)

oder gegebenenfalls

- Best-Supportive-Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie.

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

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

---

**G-BA, 2018 [32].**

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

Siehe auch IQWiG, 2018 [41,44].

**Anwendungsgebiet**

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab oder Pembrolizumab

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

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

**Anwendungsgebiet**

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Best-Supportive-Care

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2017 [30].**

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

Siehe auch IQWiG, 2017 [55].

**Anwendungsgebiet**

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

2) Patienten mit Vorbehandlung:

**Vergleichstherapie**

a) Für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt ist:

- Docetaxel oder Pemetrexed

b) Für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best Supportive Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:**

2) Patienten mit Vorbehandlung:

a) Für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt ist:

Es liegen keine validen Daten vor.

b) Für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist:

Es liegen keine validen Daten vor.

---

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

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

Siehe auch IQWiG, 2017 [48].

**Anwendungsgebiet**

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

2) Patienten mit Vorbehandlung:

**Vergleichstherapie**

a) Für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt ist:

- Docetaxel oder Pemetrexed

b) Für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best Supportive Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

a) Für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt ist:

Es liegen keine validen Daten vor.

b) Für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist:

Es liegen keine validen Daten vor.

---

#### **G-BA, 2017 [31].**

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 – Alectinib

Siehe auch IQWiG, 2017 [40,43].

#### **Anwendungsgebiet**

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

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Docetaxel *oder* Pemetrexed *oder* Ceritinib

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Best-Supportive-Care

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

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

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

Siehe auch IQWiG, 2016 [45].

**Anwendungsgebiet**

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

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

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

a) Docetaxel oder Pemetrexed

b) Best-Supportive-Care

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

a) gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

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

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)

Siehe auch IQWiG, 2017 [46].

### **Anwendungsgebiet**

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

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

Docetaxel oder Pemetrexed

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

Best-Supportive-Care

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

a.) gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b.) gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### **Studienergebnisse nach Endpunkten**

(...)

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

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

Es liegen keine validen Daten vor.

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

Es liegen keine Daten vor.

---

### **G-BA, 2017 [29].**

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 nach vorheriger Chemotherapie)

Siehe auch IQWiG, 2016 [53].

### **Anwendungsgebiet**

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

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel:  
Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2.) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Best-Supportive-Care

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

---

**G-BA, 2016 [21].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) vom 16.06.2016  
Siehe auch IQWiG, Jahr [47].

**Anwendungsgebiet**

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

**Vergleichstherapie**

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist

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

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

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

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

a) Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2016 [33].**

Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet Lungenkarzinom) vom 01.09.2016

Siehe auch IQWiG, 2016 [54].

#### **Anwendungsgebiet**

„Ramucirumab (Cyramza®) ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.“

#### **Vergleichstherapie**

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

oder

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

oder

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2016 [19].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) vom 04.02.2016

Siehe auch IQWiG, 2015 [39,50].

#### **Anwendungsgebiet**

OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.

1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Docetaxel

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Best-Supportive-Care

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2016 [23].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib vom 15.09.2016

Siehe auch IQWiG, 2016 [51].

**Anwendungsgebiet**

TAGRISO ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).

3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer de novo positiven T790M-Mutation:

**Vergleichstherapie**

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

Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist:

Best-Supportive-Care

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2016 [22].**

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

Siehe auch IQWiG, 2015 [39,50].

### **Anwendungsgebiet**

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

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

- 1) Patienten für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefinitib, Erlotinib oder Crizotinib angezeigt ist.

### **Vergleichstherapie**

- Docetaxel oder Pemetrexed

oder

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

oder

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

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

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2.) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefinitib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist:

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Best-Supportive-Care

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2015 [28].**

Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 18.06.2015

Siehe auch IQWiG, Jahr [49].

### **Anwendungsgebiet**

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

### **Vergleichstherapie**

- Eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed  
oder
- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)  
oder
- Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)

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

Chemotherapie mit Docetaxel: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

---

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

Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib vom 5. November 2015

Siehe auch IQWiG, 2015 [42].

### **Anwendungsgebiet**

GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

(...)

### 3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie

### **Vergleichstherapie**

- Gefitinib oder Erlotinib  
oder
- Docetaxel oder Pemetrexed

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## 3.2 Cochrane Reviews

---

### Sim EHA et al., 2018 [74].

Gefitinib for advanced non-small cell lung cancer

#### **Fragestellung**

To determine the effectiveness and safety of gefitinib as first-line, second-line or maintenance treatment for advanced NSCLC.

#### **Methodik**

##### Population:

- advanced NSCLC (stage IIIB/IV) not curable with surgery

##### Intervention:

- Gefitinib as first – or second line therapy

##### Komparator:

- Placebo, chemotherapy, best supportive care, Gefitinib in combination with chemotherapy

##### Endpunkt:

- OS, PFS, time to treatment failure (TTS), QoL, response, disease control rate

##### Recherche/Suchzeitraum:

- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL 2017, Issue 2) (Appendix 1); MEDLINE via PubMed (1966 to 17 February 2017) (Appendix 2); Embase via OVID (1980 to Week 08, 2017)

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 35 studies (first- and second line); a total of 12089 patients

##### Qualität der Studien:

- Overall, the risk of bias in the 35 included studies was moderate.

##### Studienergebnisse:

#### **Gefitinib versus chemotherapy**

##### Survival

- The SIGN and INTEREST studies compared gefitinib with docetaxel as second-line therapy (Cufer 2006 SIGN; Kim 2008 INTEREST). Only Kim 2008 INTEREST reported survival outcomes

- overall survival (HR 1.02, 95% CI 0.91 to 1.15, P = 0.74, moderate quality of evidence)
- progression-free survival (HR 1.04, 95% CI 0.92 to 1.17, P = 0.51, moderate quality of evidence)

### **Subgroup analysis: EGFR mutation positive population**

- Gefitinib with second-line chemotherapy, data were available from two studies (Kim2008 INTEREST; Sun 2012 KCSG-LU08-01).
- Overall survival: HR 0.83, 95% CI 0.41 to 1.66, P = 0.60).
- Progression free survival: HR 0.24, 95% CI 0.12 to 0.47, P < 0.0001, I2 = 0%)

### **Gefitinib plus chemotherapy versus chemotherapy**

#### Survival

- A single phase III trial recruited only EGFR mutation positive patients who had failed prior first-line gefitinib
- the addition of gefitinib to chemotherapy did not improve progression-free survival (HR 0.86, 95% CI 0.65 to 1.13, P = 0.28) (Soria 2015 IMPRESS).
- Overall survival appeared to be better in the chemotherapy alone group (HR 1.62, 95% CI 1.05 to 2.50, P = 0.03).

#### Overall response rate

- RR 0.93, 95% CI 0.66 to 1.31, P = 0.66, I2 = 0%), and the overall response rate was 32% in the gefitinib plus chemotherapy group and 34% in the chemotherapy alone group

#### **Toxicity**

- Side effects such as skin rash, diarrhoea and increased alanine aminotransferase (ALT) and aspartate transaminase (AST) are more common with gefitinib. Side effects such as nausea, vomiting, anorexia, fatigue, arthralgia, asthenia, neurotoxicity, neutropenia, leukopenia, thrombocytopenia and anaemia are more common with chemotherapy.

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

- Second-line gefitinib plus chemotherapy is probably more effective in improving progression-free survival than gefitinib alone.
- One second-line study selected EGFR mutation positive patients and showed that chemotherapy is more effective in improving survival than gefitinib plus chemotherapy in patients who have failed first-line gefitinib.

### 3.3 Systematische Reviews

#### Neu dazu gekommene systematische Reviews seit der Evidenzsynopse zu 2017-B-188

---

##### **Su Q et al., 2017 [76].**

PD-1/PD-L1 antibodies efficacy and safety versus docetaxel monotherapy in advanced NSCLC patients after first-line treatment option: systems assessment

##### Ähnliche Reviews zu dem Thema:

- **Jiang Qi et al., 2018 [56].** Anti-PD-1/PD-L1 antibodies versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer
- **Huang, G., 2018 [38].** The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy versus docetaxel for pretreated advanced NSCLC: a meta-analysis
- **Zhuansun Y, et al. [88].** Anti-PD-1/PD-L1 antibody versus conventional chemotherapy for previously-treated, advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials
- **Ramos-Esquivel, A. [67].** Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials
- **Ellis, P., 2017 [17].** Immune Checkpoint Inhibitors for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review
- **Zhou G-W., 2016 [87].** Anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy for pretreated advanced nonsmall-cell lung cancer A meta-analysis of randomized clinical trials

#### **Fragestellung**

We conducted a meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) to determine the efficacy and safety of PD-1 or PD-L1 antibodies compared with standard second-line therapy docetaxel alone and to assess the possible association between the level of PD-L1 and the prognosis of PD-1/PD-L1 antibodies in patients of advanced NSCLC.

#### **Methodik**

##### Population:

- histological confirmed SQ and/or NSQ non-small cell lung cancer

##### Intervention:

- PD-1/PD-L1

##### Komparator:

- Docetaxel

Endpunkt:

- OS, PFS, ORR, PD-L1 expression rate and adverse events (AEs) with grades 1-4 and 3/4.

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane library, Embase, PubMed, China hospital knowledge database, China National Knowledge Infrastructure, Wangfang Data and Weipu Data

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs (n=3579)

Charakteristika der Population:

- one had data from SQ-NSCLC patients [15], while another one had data from NSQ-NSCLC patients [16], and the remaining three studies [17, 18, 19] had data from both SQ and NSQ NSCLC patients.

**Table 1: Characteristics of the eligible RCTs included in the meta-analysis**

study[year]	Study type	histology	endpiont	Treatment arms	Patients	CR+PR(%)	OS(m)	PFS(m)
Borghaei et al. [2015]	RCT III	NSQ	OS	nivolumab 3mg/kg q2w	292	56(19%)	12.2	2.3
				DOX 75mg/m <sup>2</sup> q3w	290	36(12%)	9.4	4.2
Brahmer et al. [2015]	RCT III	SQ	OS	nivolumab 3mg/kg q2w	135	27(20%)	9.2	3.5
				DOX 75mg/m <sup>2</sup> q3w	137	12(9%)	6.0	2.8
Fehrenbacher[2016]	RCT II	SQ and NSQ	OS	atezolizumab 1200mg q3w	144	21(14.6%)	12.6	2.7
				DOX 75mg/m <sup>2</sup> q3w	143	21(14.7%)	9.7	3.0
Herbst et al. [2015]1	RCT III	SQ and NSQ	OS	pembrolizumab 2mg/kg q2w	344	62(18.0%)	10.4	3.9
				DOX 75mg/m <sup>2</sup> q3w	343	32(9.3%)	8.5	4.0
Herbst et al. [2015]2	RCT III	SQ and NSQ	OS	pembrolizumab 10mg/kg q2w	346	64(18.5%)	12.7	4.0
				DOX 75mg/m <sup>2</sup> q3w	343	32(9.3%)	8.5	4.0
Rittmeyer et al.[2017]	RCT II	SQ and NSQ	OS	atezolizumab 1200mg q3w	425	58(13.6%)	13.8	2.8
				DOX 75mg/m <sup>2</sup> q3w	425	57(13.4%)	9.6	4.0

RCT: randomized controlled trials; SQ: Squamous non small cell lung cancer; NSQ: Non-squamous non small cell lung cancer; DOX: docetaxel

### Qualität der Studien:

**A**

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Borghaei 2015	?	?	?	+	?	+	?
Brahmer 2015	+	?	?	+	?	+	?
Fehrenbacher 2016	+	+	?	+	+	+	?
Herbst 2015	+	+	+	+	+	+	?
Rittmeyer 2017	+	+	?	+	+	+	?

### Studienergebnisse:

#### Overall survival:

- Compared with docetaxel, we observed a significant decrease (31%) in the risk of death in PD-1/ PD-L1 antibody group (HR 0.69, 95% CI: 0.63-0.75,  $p < 0.001$ ; I<sup>2</sup> = 0%).

#### Progression free survival analysis

- The PD-1/PD-L1 antibodies displayed significant improvement in PFS of advanced NSCLC patients, with HR value of 0.87 (95% CI: 0.80-0.94;  $p < 0.001$ ).

#### Overall response rate (ORR)

- overall RR value of 1.53, (95% CI: 1.16-2.01,  $P = 0.003$ ; I<sup>2</sup> = 59.2%) in favor of PD-1/PD-L1 antibodies

#### Adverse events analysis

- PD-1/PD-L1 antibodies showed significant increase in the incidence rate of grade 1-4 adverse events (AEs). The overall RR value for AE was 0.77 (95% CI: 0.74-0.79;  $P = 0.000$ ).
- Patients receiving PD-1/PD-L1 antibodies showed significant decrease in grade 3-4 AEs with overall RR value of 0.33; 95% CI: 0.22-0.51,  $P < 0.001$ .

### Referenzen

15. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 123-35.
16. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhaufl M, Arrieta O, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1627-39.
17. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzet M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal-Cortes A, Lewanski C, Braiteh F, Waterkamp D, He P, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387: 1837-46.
18. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2016; 387: 1540-50.
19. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389: 255-65.

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

Our meta-analysis study indicated that PD-1/PD-L1 antibodies treatment indeed has beneficial effects on advanced NSCLC patients in comparison to docetaxel monotherapy, along with displaying few adverse events.

---

### **Peng TR et al., 2017 [65].**

Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials

#### **Fragestellung**

The purpose of this study is to evaluate the efficacy and adverse effects of nivolumab and pembrolizumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) by meta-analysis.

#### **Methodik**

##### Population:

- advanced NSCLC after first-line chemotherapy

##### Intervention:

- anti-PD-1 antibody

##### Komparator:

- other

##### Endpunkt:

- Objective response rate (ORR), overall survival (OS), and progression-free survival (PFS).

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, ASCO abstracts, clinicaltrial.gov. and Cochrane Databases: August 31, 2016, limited to the English language

##### Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk of bias tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs

##### Charakteristika der Population:

- A total of 2 studies compared nivolumab therapy versus docetaxel chemotherapy and 1 study compared pembrolizumab therapy versus docetaxel chemotherapy
- Borghaed, 2015: Stage IIIB or IV, recurrent non-squamous NSCLC after radiation therapy or surgical resection; Nivolumab: 2mg/kg; Docetaxel: 75mg/m<sup>2</sup> Q3W

- Brahmer, 2015: Stage IIIB or IV squamous-cell NSCLC who had disease recurrence after one prior platinum-containing regimen were eligible for participation in study. Nivolumab: 2mg/kg; Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> Q3W
- Herbst, 2016: Patients, with progression, after two or more cycle of platinum-doublet chemotherapy, PD-L1 expression on at least 1% tumor cells. Pembrolizumab: 2mg/kg, 10mg/kg; Docetaxel: 75mg/m<sup>2</sup> Q3W

Qualität der Studien:

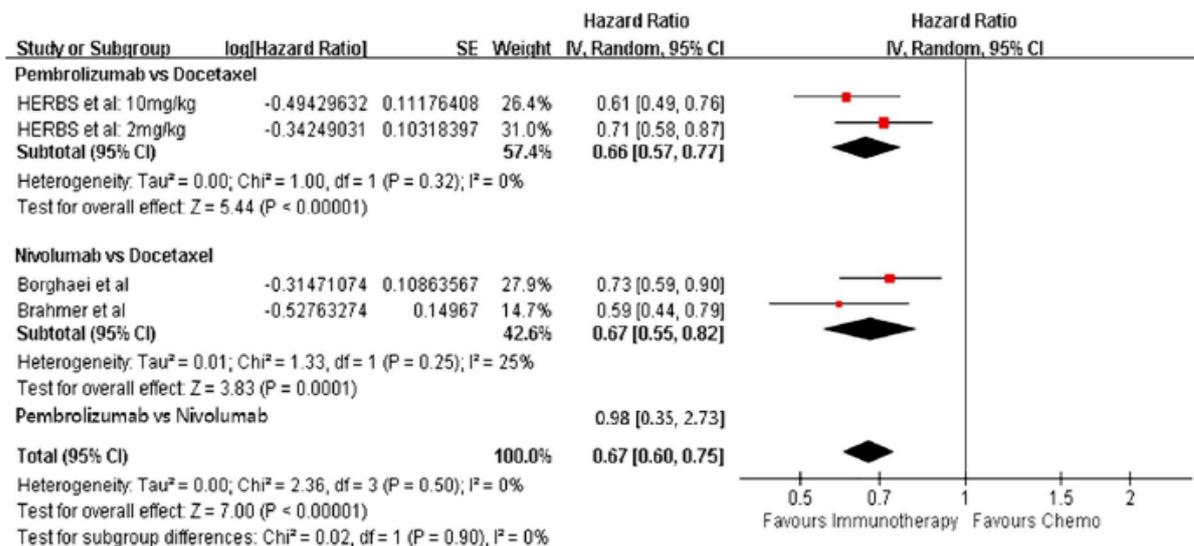
Table 2  
The quality assessment of three randomized controlled trials included.

Reference	Patients (N)	Adequate sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting	Free of other bias*
Herbs et al.	1034	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Borghaei et al.	582	Yes	Unclear	No	Yes	Yes	Yes
Brahmer et al.	272	Yes	Unclear	No	Yes	Yes	Yes

Note: \*Other bias refers to selective bias and measurement bias.

**Studienergebnisse:**

Overall survival



## Progression-free survival

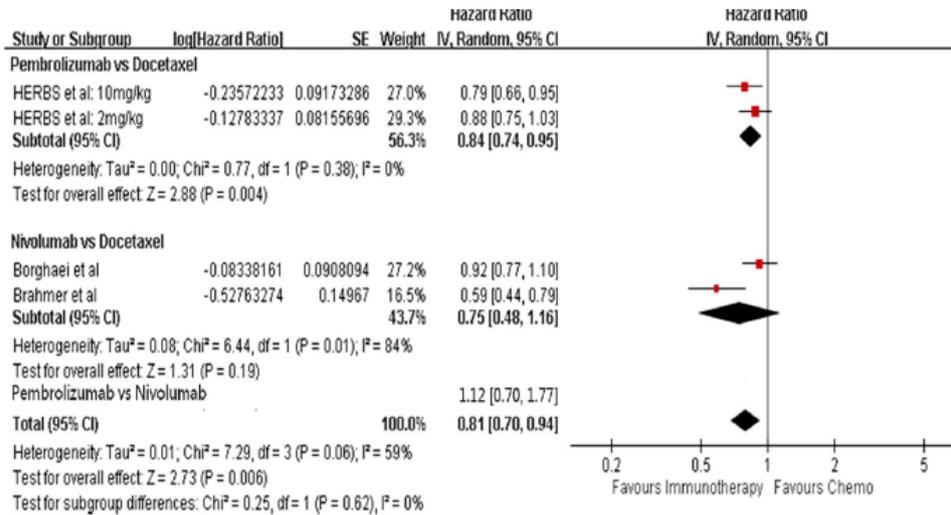


Fig. 3. Meta-analysis results of (A) OS and (B) PFS.

## Any grade AEs and grade 3/4/5 AEs

- The OR of adverse events of grades 3 or higher for immunotherapy versus docetaxel is 0.16 (95% CI, 0.08–0.34). The result shows that the rates of adverse events of grades 3 or higher in immunotherapy are lower than those of docetaxel.
- The indirect estimate of the OR of adverse events of grades 3 or higher, showed that pembrolizumab was more common than nivolumab (OR: 3.44, 95% CI, 1.87–6.32). But the rates of pneumonitis and hypothyroidism of any grade were occurred not significantly difference between two group (OR: 0.25, 95% CI, 0.03–1.74, OR: 1.46, 95% CI, 0.06–33.7, respectively)

## Referenzen

- [8] J. Brahmer, K.L. Reckamp, P. Baas, et al., Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer, *N. Engl. J. Med.* 373 (2015) 123–135.
- [9] H. Borghaei, L. Paz-Ares, L. Horn, et al., Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer, *N. Engl. J. Med.* 373 (2015) 1627–1639.
- [17] R.S. Herbst, P. Bass, D.W. Kim, et al., Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KETNOTE-010): a randomized controlled trial, *Lancet* 387 (10027) (2016) 1540–1550.

## Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, PD-1 inhibitors have a statistical superiority of survival and safety benefit over docetaxel in patients with advanced, previously treated squamous or nonsquamous-cell NSCLC. Pembrolizumab and nivolumab have demonstrated similar survival benefits in patients with advanced NSCLC after chemotherapy, whereas nivolumab may have an advantage for its lower chances of serious adverse events and economic superiority over pembrolizumab.

## Wu Di et al., 2017 [80].

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

## **Fragestellung**

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

## **Methodik**

### Population:

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

### Intervention + Komparator:

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

### Endpunkt:

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

### Recherche/Suchzeitraum:

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

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane collaboration method

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 open-labeled, randomized Phase II/III trials accruing 6462 patients with advanced NSCLC were finally included in this meta-analysis [17-19, 24-33]. 3341 patients bearing WT EGFR tumors

### Charakteristika der Population:

- Eastern Cooperative Oncology Group or World Health Organization performance status of 0 to 2
- All the four trials containing PD-1/PD-L1 antibody arm used FDA-approved dose. Three of them were performed in second- or third-line setting [24, 25, 27], the other one were second-setting [26].
- All 12 trials containing chemotherapy arm used recommended drugs (single-agent docetaxel or pemetrexed is standard second- or higher- line treatment [12, 13]) with standard dosing schedule.
- All the 8 trials containing EGFR-TKI arm used standard dosing schedule (erlotinib, 150 mg orally daily; gefitinib, 250 mg orally daily). Among these trials, five were second-line setting [17, 19, 30, 32, 33], and three were second- or third-line setting [18, 28, 29, 31].
- Five trials majorly comprised of white patients [17, 28-31, 33], while the other three majorly included Asian patients [18, 19, 32].

### Qualität der Studien:

- The included trials were overall low risk (Table 2).
- Sequence was adequately generated in all trials.
- Allocation concealment was adequately performed in nine trials, not detailed in one trials [32] and undone in two trials [25, 27].
- Though all trials were designed as open-labeled, six of them blinded assessment of outcome by independent, central radiologic reviews [24-27, 31] or independent review committee [19].
- The reasons for excluding patients in all trials were sufficient and ITT principle was followed. No evidence of selective reporting was found.
- Additionally, other source of bias was found in two trials: one were halted prematurely [30], two had biased baseline characteristics [19], and the other one had imbalanced number of patients underwent crossover [32].

### **Studienergebnisse:**

#### Overall survival

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

#### Progression-free survival

- 9 out of 12 trials accruing 2454 patients.[17-19, 24, 26, 28-30, 32, 33]
- Treatment of PD-1 antibody significantly improved PFS compared with chemotherapy (HR 0.83 95% CI 0.73-0.95, p = 0.007)
- treatment of chemotherapy significantly improved PFS compared with TKI (HR 0.75 95% CI 0.66-0.84, p < 0.001).

#### Subgroup analysis

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

### Referenzen

17. Garassino MC, Martelli O, Brogгинi M, Farina G, Veronese S, Rulli E, Bianchi F, Bettini A, Longo F, Moscetti L, Tomirotti M, Marabese M, Ganzinelli M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 981-8.
18. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, Iбата H, Kozuki T, Endo T, Tamura A, Kamimura M, Sakamoto K, Yoshimi M, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1902-8.
19. Zhou Q, Cheng Y, Yang JJ, Zhao MF, Zhang L, Zhang XC, Chen ZH, Yan HH, Song Y, Chen JH, Feng WN, Xu CR, Wang Z, et al. Pemetrexed versus gefitinib as a second-line treatment in advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer patients harboring wild-type EGFR (CTONG0806): a multicenter randomized trial. *Ann Oncol.* 2014; 25: 2385-91.
24. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhaufl M, Arrieta O, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1627-39.

25. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal- Cortes A, Lewanski C, Braithe F, Waterkamp D, He P, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016; 387: 1837-46.
26. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *The Lancet*. 2016; 387: 1540-50.
27. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardielli F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017; 389: 255-65.
28. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *The Lancet*. 2008; 372: 1809-18.
29. Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Liao ML, Bischoff H, Reck M, Sellers MV, Watkins CL, Speake G, Armour AA, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 744-52.
30. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Miliuskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, Johannsdottir HK, Klughammer B, Gonzalez EE. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 300-8.
31. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, Kentepozidis N, Giassas S, Christofillakis C, Kotsakis A, Papakotoulas P, Rapti A, Agelidou M, Agelaki S, Vamvakas L, Samonis G, et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. *Cancer*. 2013; 119: 2754-64.
32. Li N, Ou W, Yang H, Liu QW, Zhang SL, Wang BX, Wang SY. A randomized phase 2 trial of erlotinib versus pemetrexed as second-line therapy in the treatment of patients with advanced EGFR wild-type and EGFR FISH-positive lung adenocarcinoma. *Cancer*. 2014; 120: 1379-86.
33. Gregorc V, Novello S, Lazzari C, Barni S, Aieta M, Mencoboni M, Grossi F, Pas TD, de Marinis F, Bearz A, Floriani I, Torri V, Bulotta A, et al. Predictive value of a proteomic signature in patients with non-small-cell lung cancer treated with second-line erlotinib or chemotherapy (PROSE): a biomarker-stratified, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 713-21.

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

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

---

### **Sheng Z et al., 2017 [72].**

The Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non–Small Cell Lung Cancer Harboring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor A Meta-analysis of 25 RCTs

#### **Fragestellung**

To determine the efficacy of first-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) in advanced non–small cell lung cancer (NSCLC) patients with wild-type (WT) EGFR tumors,

#### **Methodik**

##### Population:

- advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV)

##### Intervention:

- first-generation EGFR-TKIs (erlotinib or gefitinib).

##### Komparator:

- standard chemotherapy or placebo

Endpunkt:

- progression-free survival (PFS), and (or) overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, the Cochrane controlled trials register and the Science Citation Index: up to September 2014 and written in English

Qualitätsbewertung der Studien:

- (1) generation of allocation concealment, (2) description of dropouts, (3) masking of randomization, intervention, outcome assessment, (4) intention-to-treat analyses.

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 25 RCTs enrolling more than 4467 patients
- 14 trials of EGFR-TKIs versus chemotherapy (5 for first-line treatment, 9 for second/third-line), 6 trials of EGFR-TKIs versus placebo (1 for first-line treatment, 2 for second/thirdline treatment, 3 for maintenance treatment),

Qualität der Studien:

- All included trials were open-labeled. Random sequence generation and allocation concealment were performed adequately in most of the trials. None was blinded. Only 1 trial that was exclusively designed for WT EGFR patients reported intention-to-treat analyses, and description of dropouts.<sup>25</sup>

**Studienergebnisse:**

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

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

We found that in patients with advanced NSCLC harboring WT EGFR, EGFR-TKIs were inferior to standard chemotherapy both for first-line treatment and for second-line/third-line treatment.

---

**Créquit P et al., 2017 [15].**

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

**Fragestellung**

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

**Methodik**

Population:

- Advanced NSCLC (stage IIIB unsuitable for radical radiotherapy or surgery and stage IV) with wild-type or unknown status for EGFR; second- and third-line therapy

Intervention:

- docetaxel pemetrexed, erlotinib, and gefitinib

Komparator:

- chemotherapy (e.g., docetaxel or pemetrexed) at the investigators' discretion

Endpunkt:

- overall survival (OS) and progression-free survival (PFS), objective response (ObR), defined as a complete response or a partial response according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) [11], the number of serious adverse events (SAEs), quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, ClinicalTrials.gov, and the US Food and Drug Administration website: up to June 6, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 102 trials (n=29864)

Charakteristika der Population:

- Overall, 62% of patients were male, the mean age was 61 years, 81% had stage IV cancer, 80% were smokers, and 92% had a performance status score 0–1.
- In all, 26 trials (27%), including 4659 patients (13%), involved only Asians and 78 (76%) were of patients with both SCC or NSCC.
- Second-line only: 50 trials (49%) and second- and third line 41 studies (40%)

#### Qualität der Studien:

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

#### **Studienergebnisse:**

##### Overall survival

- Eighteen treatments were significantly more effective than placebo in terms of OS.
- Nivolumab was more effective than docetaxel (HR 0.69, 95% CrI 0.56–0.83), pemetrexed (HR 0.67, 95% CrI 0.52–0.83), erlotinib (HR 0.68, 95% CrI 0.53–0.86), and gefitinib (HR 0.66, 95% CrI 0.53–0.83).
- Pembrolizumab, atezolizumab, and pemetrexed plus erlotinib were also significantly more effective than docetaxel, pemetrexed, erlotinib, and gefitinib. The  $\tau$  value was close to 0 ( $\tau = 0.04$ ).
- Erlotinib plus cabozantinib, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, and pemetrexed plus erlotinib represented the five most effective treatments in terms of OS
- Pairwise meta-analysis suggested a statistically significant OS benefit of nivolumab, atezolizumab, and docetaxel plus ramucirumab against docetaxel and pemetrexed plus erlotinib against pemetrexed.

##### Progression-free survival

- Pairwise meta-analyses suggested that, for PFS, treatment combinations often performed better when compared to a single treatment for most comparisons, heterogeneity was 0. The largest heterogeneity was for gefitinib versus pemetrexed ( $\tau = 0.51$ ).
- According to the NMA results, erlotinib plus cabozantinib was more effective than docetaxel (HR 0.39, 95% CrI 0.18–0.84), pemetrexed (HR 0.38, 95% CrI 0.18–0.82), erlotinib (HR 0.37, 95% CrI 0.18–0.78), and gefitinib (HR 0.38, 95% CrI 0.18–0.82).
- Cabozantinib and pemetrexed plus erlotinib were also significantly more effective than docetaxel, pemetrexed, erlotinib, and gefitinib. The heterogeneity was larger as compared with OS ( $\tau = 0.15$ ).
- Additionally, combinations of dual-targeted therapies (erlotinib plus pazopanib) or chemotherapy plus targeted therapy (paclitaxel plus bevacizumab) appeared to be among the most effective treatments

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

Our NMA revealed that immunotherapy (nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab) and pemetrexed plus erlotinib might be more efficacious for OS than the four recommended treatments (docetaxel, pemetrexed, erlotinib, and gefitinib) and highlighted the relatively poor performance of these four treatments. The assessment of safety and patient reporting outcomes was uncertain because of a lack of reporting.

## Ältere systematische Reviews in der Evidenzsynopse zu 2017-B-188

---

### **Ma H et al., 2016 [61].**

The Efficacy of Erlotinib Versus Conventional Chemotherapy for Advanced Nonsmall-Cell Lung Cancer

#### **Fragestellung**

A meta-analysis to compare the efficacy of erlotinib and chemotherapy for advanced NSCLC

#### **Methodik**

##### Population:

- All the patients who were diagnosed as advanced NSCLC using pathology and cytology tests were eligible for the systematic review.

##### Intervention / Komparator:

- : the intervention is erlotinib alone, the comparison is conventional chemotherapy regardless any regimens or cycles.

##### Endpunkt:

- overall survival (OS), objective response (ORR), progress-free survival (PFS), and 1-year survival rate (OSR)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- bis 2015

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool / GRADE

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 studies which involved a total of 3559 participants, met the inclusion criteria and were thus included in the final analysis.

##### Charakteristika der Population:

- All 14 trials were open-label.

##### Qualität der Studien:

- The overall methodological quality of the included trials was generally good and fair

## Studienergebnisse:

### PFS

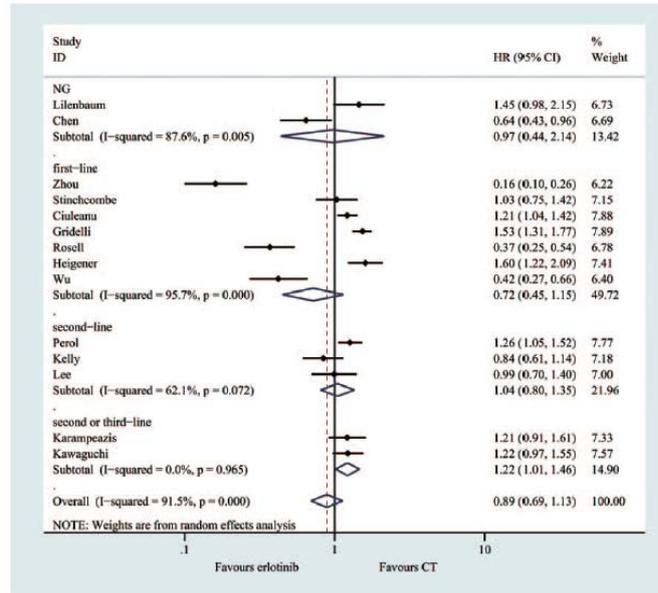
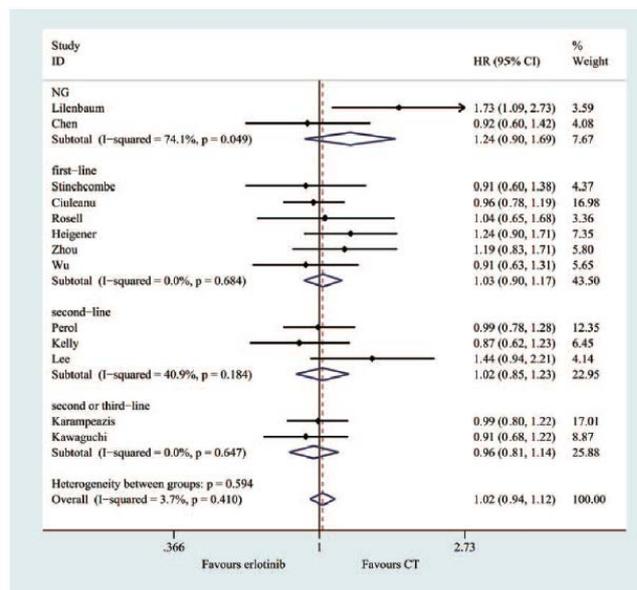


FIGURE 4. Meta-analysis results of the progression-free survival.

### OS



● FIGURE 5. Meta-analysis results of the overall survival.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the present systematic review and metaanalysis suggested that erlotinib did not improve the ORR, PFS, OS, or the 1-year survival rate for whole patients with or without EGFR mutation test. Nevertheless, the subgroup analysis revealed that erlotinib did not affect the OS

regardless of EGFR mutation status, however, the agent prolonged PFS in subjects with EGFR mutation, but not in those without EGFR mutation. [...]

---

**Hong et al. 2015, [37].**

Efficacy and safety of angiogenesis inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis

**Fragestellung**

To quantify the overall efficacy and safety of angiogenesis inhibitors in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

**Methodik**

Population:

- patients with advanced NSCLC

Intervention + Komparator:

- angiogenesis inhibitors with non-angiogenesis inhibitors

Endpunkt:

- PFS, OS, ORR and DCR

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 33 trials included. These trials enrolled a total of 17,396 patients (angiogenesis inhibitors: 8,947; control: 8,449)

Charakteristika der Population:

- Thirteen trials were performed in first-line settings, 17 in  $\geq$ second-line settings and three in maintenance. There were differences in the number of studies available for each endpoints because they were not consistently reported in all trials.

Qualität der Studien:

- Jadad Score: 1-5

## Studienergebnisse:

**Table 3** Subgroup analyses according to drug class, treatment line and drug regimens of angiogenesis inhibitors for non-small cell lung cancer

Outcomes	Subgroups	No. of studies	RR/HR (LL, UL)	Effect size		Heterogeneity <sup>a</sup>	
				Z	p value	p value	I <sup>2</sup>
PFS	Class						
	<b>TKIs</b>	23	<b>0.83 (0.79, 0.88)</b>	6.54	<0.001	0.082	30.70 %
	<b>Abs</b>	9	<b>0.73 (0.66, 0.80)</b>	6.56	<0.001	0.075	44.00 %
	Line						
	<b>1st</b>	12	<b>0.82 (0.77, 0.88)</b>	5.39	<0.001	0.332	11.50 %
	<b>≥2nd</b>	17	<b>0.80 (0.74, 0.86)</b>	6.10	<0.001	0.001	58.80 %
	<b>Maintenance</b>	3	<b>0.64 (0.50, 0.80)</b>	3.78	<0.001	0.664	0.00 %
	Regimen						
	<b>Monotherapy</b>	6	<b>0.71 (0.56, 0.89)</b>	2.92	0.004	0.002	73.80 %
	<b>Combination</b>	26	<b>0.80 (0.76, 0.84)</b>	8.88	<0.001	0.073	30.40 %
OS	Class						
	TKIs	22	0.96 (0.92, 1.00)	1.82	0.069	0.167	22.60 %
	<b>Abs</b>	10	<b>0.91 (0.85, 0.98)</b>	2.57	0.010	0.417	2.40 %
	Line						
	<b>1st</b>	13	0.95 (0.89, 1.02)	1.47	0.142	0.502	0.00 %
	<b>≥2nd</b>	17	<b>0.95 (0.91, 0.99)</b>	2.36	0.018	0.074	35.30 %
	<b>Maintenance</b>	2	0.82 (0.60, 1.13)	1.23	0.218	0.325	0.00 %
	Regimen						
	<b>Monotherapy</b>	5	0.99 (0.92, 1.07)	0.20	0.839	0.428	0.00 %
	<b>Combination</b>	27	<b>0.94 (0.90, 0.98)</b>	3.16	0.002	0.182	19.60 %
ORR	Class						
	<b>TKIs</b>	23	<b>1.37 (1.19, 1.58)</b>	4.38	<0.001	0.002	51.90 %
	<b>Abs</b>	10	<b>1.85 (1.59, 2.15)</b>	8.09	<0.001	0.164	30.60 %
	Line						
	<b>1st</b>	13	<b>1.41 (1.22, 1.63)</b>	4.61	<0.001	0.008	55.20 %
	<b>≥2nd</b>	17	<b>1.68 (1.39, 2.02)</b>	5.40	<0.001	0.002	56.80 %
	<b>Maintenance</b>	3	1.64 (0.39, 6.91)	0.68	0.499	0.112	54.30 %
	Regimen						
	<b>Monotherapy</b>	6	1.64 (0.86, 3.13)	1.49	0.135	0.052	54.40 %
	<b>Combination</b>	27	<b>1.55 (1.38, 1.75)</b>	7.35	<0.001	<0.001	56.40 %
DCR	Class						
	<b>TKIs</b>	14	<b>1.11 (1.02, 1.20)</b>	2.42	0.016	<0.001	74.80 %
	<b>Abs</b>	7	<b>1.32 (1.23, 1.41)</b>	7.72	<0.001	0.325	13.80 %
	Line						
	<b>1st</b>	7	1.06 (0.92, 1.21)	0.82	0.415	<0.001	84.50 %
	<b>≥2nd</b>	13	<b>1.24 (1.17, 1.31)</b>	7.44	<0.001	0.139	30.60 %
	<b>Maintenance</b>	1	2.17 (1.14, 4.14)	2.35	0.019	–	–
	Regimen						
	<b>Monotherapy</b>	2	1.57 (0.97, 2.54)	1.84	0.066	0.182	44.00 %
	<b>Combination</b>	19	<b>1.17 (1.09, 1.26)</b>	4.18	<0.001	<0.001	78.60 %

HR for PFS and OS, RR for ORR and DCR. Bold fonts indicate significant difference between the effects of angiogenesis inhibitors and non-angiogenesis inhibitors. RR relative risk, HR hazard ratio, LL lower limit, UL upper limit, PFS progression-free survival, OS overall survival, ORR objective response rate, DCR disease control rate, TKIs tyrosine kinase inhibitors, Abs antibodies.  
<sup>a</sup> Heterogeneity tests are available only when more than one studies are included

## Anmerkung/Fazit der Autoren

Angiogenesis inhibitors were superior to non-angiogenesis inhibitors in terms of ORR, DCR, PFS and OS in advanced NSCLC patients. The advantages of anti-angiogenesis therapy were mostly highlighted with antibody-based agents and in ≥second-line settings. Further studies are warranted to explore the predictive biomarkers to pick up those patients who may benefit from angiogenesis inhibition

## Sheng J et al., 2015 [70].

Efficacy of Addition of Antiangiogenic Agents to Taxanes-Containing Chemotherapy in Advanced Nonsmall-Cell Lung Cancer

## Fragestellung

We summarized the current evidences from relevant phase II/III randomized controlled trials (RCTs) by performing this meta-analyses.

## Methodik

### Population:

- Adults patient with pathologically confirmed, squamous or nonsquamous, recurrent or metastatic NSCLC that untreated before or progressed after a single platinum-based chemotherapy regimen.

### Intervention + Komparator:

- comparing the efficacy and safety profile of adding AA to TCC with TCC alone

### Endpunkt:

- OS, PFS, ORR, DCR, Toxizität

### Recherche/Suchzeitraum:

- bis 2015

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration /Jadad Score

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

14 studies with 9703 patients met the inclusion criteria and were finally included for OS analyses

### Qualität der Studien:

- All studies were scored 3 to 5, and evaluated as high quality except 1 study.

## Studienergebnisse:

### OS:

Subgroup analyses → the practice in second-line application was associated with the significant prolonged OS

TABLE 2. Summary of the Subgroup Results: Pooled HRs and 95% CIs for OS

	No. of Articles	Pooled HR (95% CI)	P	Heterogeneity I <sup>2</sup>	Analysis Model
First-line	8	0.96 (0.87–1.06)	0.39	0%	Fixed
Second-line	6	0.91 (0.85–0.96)	0.002	25%	Fixed
Angiokinase inhibitors	8	0.95 (0.88–1.01)	0.11	2%	Fixed
Monoclonal antibodies	6	0.89 (0.82–0.96)	0.004	17%	Fixed
Nonsquamous cancer	8	0.90 (0.84–0.96)	0.002	10%	Fixed
Squamous cancer	5	1.09 (0.87–1.35)	0.45	58%	Random
Nonsmoker	6	0.81 (0.70–0.94)	0.0005	0%	Fixed
Past or present smoker	6	0.99 (0.88–1.11)	0.85	89%	Random
Female	6	0.87 (0.77–0.98)	0.02	0%	Fixed
Male	6	0.96 (0.89–1.03)	0.28	33%	Fixed
IIIB	3	0.93 (0.71–1.23)	0.63	0%	Fixed
IV	4	0.93 (0.82–1.06)	0.29	60%	Random
ECOG=0	4	0.93 (0.82–1.06)	0.28	1%	Fixed
ECOG=1	4	0.92 (0.85–1.00)	0.06	49%	Fixed
≥65	3	0.98 (0.85–1.14)	0.83	0%	Fixed
<65	3	0.96 (0.81–1.15)	0.68	62%	Random

CI = confidence intervals, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, HRs = hazard ratios, OS = overall survival.

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

Subgroup analyses indicated that nonsquamous, nonsmoker, and female lung cancer patients as well as patients in second-line might be the potential target population.

### *Kommentare zum Review*

Keine Subgruppenanalysen zur Zweitlinie für die weiteren Endpunkte vorhanden!

---

### **Li N et al., 2014 [60].**

Meta-Analysis of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Compared with Chemotherapy as Second-Line Treatment in Pretreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

### **Fragestellung**

To further investigate the optimal treatment and the role of EGFR mutation status in second-line setting, we performed this meta-analysis to compare the efficacy and safety of EGFR-TKIs versus chemotherapy as second-line treatment for pretreated advanced NSCLC

### **Methodik**

#### Population:

- patients were previously treated with platinum compounds

#### Intervention:

- EGFR-TKI

#### Komparator:

- Standard second-line chemotherapy (docetaxel or pemetrexed)

#### Endpunkt:

- PFS and OS, grade 3-4 adverse events

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, the Embase database, the Cochrane Central Register of Controlled Trials database (CENTRAL), the American Society of Clinical Oncology (ASCO), the European Society for Medical Oncology (ESMO) and the World Conference of Lung Cancer (WCLC) was performed in July 2013

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 publications (n=3825)

#### Charakteristika der Population:

- The total number of randomized patients of each trial ranged from 135 to 1466.

- Eight [7,11,12,22,23,24,25,26] of the 10 trials were phase III RCTs, and the other 2 trials [13,21] were phase II trials.
- Four trials [21,22,23,24] compared gefitinib and docetaxel, 2 [11,12] compared erlotinib and docetaxel, 2 [13,25] compared gefitinib and pemetrexed, 1 [26] compared erlotinib and pemetrexed, and 1 [7] compared erlotinib and docetaxel/ pemetrexed.

#### Qualität der Studien:

- None of the 10 included trials were placebo-controlled double-blinded trials and therefore none of them scored Jadad score 4 or above.

#### Studienergebnisse:

##### PFS:

- no significant difference between an EGFR-TKI and second-line chemotherapy (n=10; HR, 1.03; 95%CI, 0.87–1.21; P =0.73, random-effect model, I<sup>2</sup>=78,7%, p<0,001)

##### OS

- no significant difference between an EGFR-TKI and second-line chemotherapy (n=8; HR, 1.00; 95%CI, 0.92–1.08; P= 0.90, fixed effect model, I<sup>2</sup>=0,0%, P=0,88).

#### Subgroup Analysis Based on EGFR Mutation Status

- EGFR M- (n=6):
  - The pooled HR for PFS showed that there was a significant improvement in PFS for second-line chemotherapy compared with EGFR-TKI therapy for EGFR M2 patients (HR, 1.35; 95%CI, 1.09–1.66; P= 0.01)
  - whereas the OS between them was not significantly different (HR, 0.96; 95%CI, 0.77–1.19; P= 0.69).
- EGFR M+ :
  - 3 studies for PFS and 2 studies for OS. Totally, the reported number of EGFR M+ patients was 150
  - PFS: a significant improvement in PFS for EGFR-TKI therapy compared with second-line chemotherapy (HR, 0.28; 95%CI, 0.15–0.53; P,0.001
  - OS: not significantly different (HR, 0.86; 95%CI, 0.44–1.68; P =0.65)

#### Toxicity

- Compared with chemotherapy, EGFR-TKIs led to more grade 3–4 rash (OR, 7.55; 95%CI: 3.97–14.37; P,0.001).
- compared with chemotherapy, a statistically significant decrease in fatigue/asthenia disorder, leukopenia and thrombocytopenia was observed (OR, 0.45; 95%CI: 0.32–0.64; P,0.001; OR, 0.04; 95%CI: 0.01–0.10; P,0.001; OR, 0.25; 95%CI: 0.08–0.83; P= 0.02, respectively).
- With regard to the risk of grade 3–4 diarrhea, nausea, vomiting, and anemia, equivalent frequencies were found between the EGFR-TKI arm and the chemotherapy arm.

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

In conclusion, based on this meta-analysis, treatment with chemotherapy can prolong PFS in EGFR M2 patients, whereas has no impact on OS. EGFR-TKIs seem superior over

chemotherapy as second-line therapy for EGFR M + patients. It is worthwhile to obtain information on EGFR mutational status before initiation of second-line treatment. These results, combined with the toxicities, should be taken into consideration in the second-line treatment.

<p><b>Sun L et al., 2015 [77].</b> 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</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> In the present study, we summarized data from randomized controlled clinical trials comparing chemotherapy or EGFR-TKIs plus bevacizumab with chemotherapy or EGFR-TKIs alone in the first- or second-line treatment of NSCLC to provide evidence for the use of bevacizumab in advanced NSCLC.</p>
	<p><b>2. Methodik</b></p> <p>Population: advanced stage IIIB/IV or recurrent NSCLC with ECOG performance status of 0–2 or Karnofsky performance score <math>\geq 60</math>)</p> <p>Intervention / Komparator: bevacizumab plus chemotherapy with chemotherapy alone, or comparing bevacizumab plus EGFR-TKIs with TKIs alone, in either first-line or secondline treatment</p> <p>Endpunkte: PFS, OS, ORR, and adverse effects of grade <math>\geq 3</math></p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Nine studies with 1,779 cases in the bevacizumab group and 1,768 cases in the control group were included in the <u>metaanalysis → two second-line studies including 756 cases</u></p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration tool</p>
	<p><b>3. Ergebnisdarstellung</b> Qualität der Studien: Only two studies were high quality</p> <p><b><u>Zweitlinie:</u></b> Two trials reported the survival results of bevacizumab in the second-line treatment of NSCLC, comparing bevacizumab plus chemotherapy to chemotherapy alone, and bevacizumab plus erlotinib to erlotinib alone, respectively. Pooled analysis showed that the addition of bevacizumab to standard second-line treatment did not decrease the risk of death, but it significantly improved PFS and ORR (HRpfs: 0.62, 95 % CI 0.52–0.74, Ppfs &lt; 0.001 / RRorr 1.33, 95 % CIorr 1.11–1.60, Porr = 0.002, respectively)</p>
	<p><b>4. Fazit der Autoren:</b> <i>In conclusion, the addition of bevacizumab to chemotherapy or erlotinib can significantly improve PFS and ORR in the first- and second-line treatment of advanced NSCLC, with an acceptable and tolerated risk of bleeding events, hypertension, proteinuria, and rash. Bevacizumab plus chemotherapy can also provide an OS benefit; however, whether bevacizumab plus erlotinib can prolong OS needs further validation.</i></p>
	<p><b>1. Fragestellung</b></p>

<p><b>Xiao B et al., 2015 [81].</b> Meta-analysis of Seven Randomized Control Trials to Assess the Efficacy and Toxicity of Combining EGFR-TKI with Chemotherapy for Patients with Advanced NSCLC who Failed First-Line Treatment</p>	<p>to systematically study the efficacy and toxicity of combination of EGFR-TKI and chemotherapy for patients with advanced NSCLC who failed first-line treatment. Subgroup analysis was performed according to different first-line treatment and different chemotherapeutic agents in combination with EGFR-TKI to discuss their potential clinical applications and the better combination strategy.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p>Population Intervention / Komparator: combined regimen of EGFR-TKI and chemotherapy was compared with chemotherapy or EGFR-TKI monotherapy in patients with NSCLC after failure of first-line treatment.</p> <p>Endpunkte: OS, PFS, ORR, Toxizität</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 Studien (N = 1,168 patients)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b> <u>Qualität der Studien:</u> Overall, six studies scored 3, one scored 5.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• combined regimen arm had a significant higher ORR (RR 1.76 [1.16, 2.66], p=0.007) and longer PFS (HR 0.75 [0.66-0.85], p&lt;0.00001), but failed to show effects on OS (HR 0.88 [0.68- 1.15], p=0.36).</li> <li>• Subgroup results: continuation of EGFR-TKI in addition to chemotherapy after first-line EGFR-TKI resistance conferred no improvement in ORR and PFS, and OS was even shorter (HR1.52 [1.05- 2.21], p=0.03). However, combination therapy with EGFR-TKI and chemotherapy after failure of first-line chemotherapy significantly improved the ORR (RR 2.06 [1.42, 2.99], p=0.0002), PFS (HR 0.71 [0.61, 0.82], p&lt;0.00001) and OS (HR 0.74 [0.62- 0.88], p=0.0008), clinical benefit being restricted to combining EGFR-TKI with pemetrexed, but not docetaxel.</li> <li>• Grade 3-4 toxicity was found at significantly higher incidence in the combined regimen arm.</li> </ul> <p><b>4. Fazit der Autoren:</b> <i>In conclusion, our meta-analysis showed that different first-line therapy resulted in different clinical effect of combination of EGFR-TKI and chemotherapy as second-line therapy. Continuation of EGFR-TKI in addition to chemotherapy at the time of EGFR-TKI resistance should be avoided. Combination therapy with EGFR-TKI and pemetrexed for advanced NSCLC showed better activity and should be further investigated prognostic and predictive factors to find the group with the highest benefit of the combination.</i></p>
<p><b>Yu S et al., 2016 [83].</b> Erlotinib-based</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> To compare the effects of an erlotinib-based targeted dual agent with erlotinib alone in previously treated patients with advanced non-small lung cancer (NSCLC).</p>

<p>targeted dual agent versus erlotinib alone in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials</p>	<p><b>2. Methodik</b></p> <p>Population: previously treated patients with NSCLC</p> <p>Intervention: erlotinib with another targeted agent in previously advanced NSCLC</p> <p>Komparator: k.A. (siehe Ergebnisteil)</p> <p>Endpunkte: partial response, complete response, stable disease, PFS and OS, Toxizität</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2016</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 trials comprising 8 phase II trials and 5 phase III trials met the inclusion criteria of this meta-analysis, and 4509 patients were included in the assessment.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p>Qualität der Studien: The quality was high in all the studies (Jadad score &gt;3).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compared with erlotinib alone, combination therapy showed no improvement in OS though significantly prolonged PFS (HR: 0.82; 95% CI, 0.75–0.90; P&lt;.001).</li> <li>• Combination therapy significantly increased ORR (RR: 1.32; 95% CI, 1.09–1.60; P=.005) and DCR (RR=1.26; 95% CI, 1.17–1.36, P&lt;.001).</li> <li>• Sub-analysis assessment failed to identify any sub-groups which could benefit from combination therapy in terms of OS.</li> <li>• Combination therapy was associated with more grade 3 or higher toxic effects (RR=1.54; 95% CI, 1.22–1.95; P&lt;.001). Patients treated with combination therapy had more grade 3 or greater fatigue (RR=1.49; 95% CI, 1.16–1.91; P=.002), but did not develop more diarrhea (RR=2.02; 95% CI, 0.86–4.77; P=.107) or rash (RR=1.29, 95% CI, 0.90–1.85; P=.172).</li> </ul> <p><b>4. Fazit der Autoren:</b> <i>In conclusion, erlotinib-based combination therapy increased ORR and DCR, but showed little efficacy in PFS and OS in previously treated NSCLC. Currently it is strongly recommended not to apply such a combination as second- or third-line treatment.</i></p> <p><b>5. Kommentar zum Review</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• This study had limitations about heterogeneities among the included trials, and the analysis was not based on individual patient data.</li> </ul>
<p><b>Zhang TT et al., 2016 [84].</b> Dual inhibiting EGFR and VEGF</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>The strategy of dual inhibiting epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF) pathways has been extensively investigated in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC), but the benefit-to-risk ratio of dual-targeted regimen versus EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) alone is still unclear. We thus perform this</p>

pathways versus EGFR-TKIs alone in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials

meta-analysis to assess the efficacy and safety of this regimen versus EGFR-TKIs alone in those patients.

## 2. Methodik

**Population:** patients with pathologically confirmed NSCLC

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

**Endpunkte:** siehe Ergebnisse

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

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

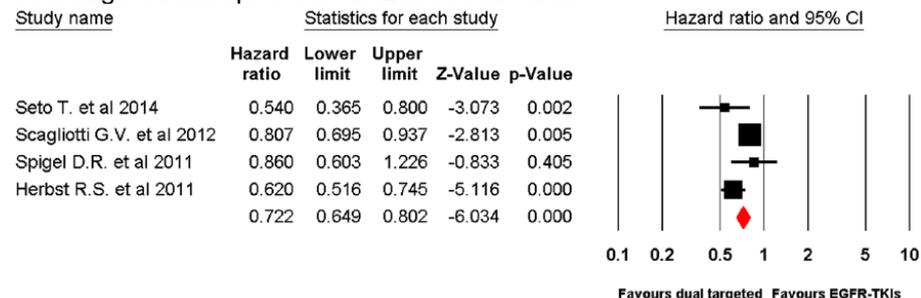
**Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad scale

## 3. Ergebnisdarstellung

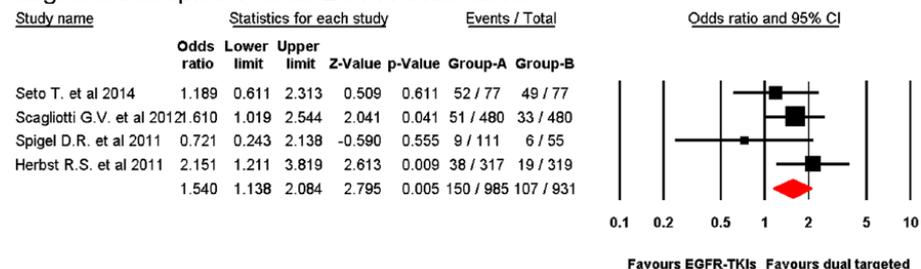
### Study characteristics and critical appraisal

References	Total patients	Therapy line	Treatment regimens	Median age, years	Median PFS, months	Median OS	Jadad score
Seto et al. [21]	154	First line	Bevacizumab 5 mg/kg/week + erlotinib 150 mg/day	67	16	NR	5
			Placebo + erlotinib 150 mg/day	67	9.7	NR	
Scagliotti et al. [22]	960	Second-line	Sunitinib 37.5 mg/day + erlotinib 150 mg/day	61	3.6	9	5
			Placebo + erlotinib 150 mg/day	61	2	8.5	
Spigel et al. [23]	168	Second-line	Sorafenib 400 mg bid + erlotinib 150 mg/day	65	3.38	8	5
			Placebo + erlotinib 150 mg/day	65	1.94	4.5	
Herbst et al. [24]	636	Second-line	Bevacizumab 5 mg/kg/week + erlotinib	65	3.4	9.3	3
			Placebo + erlotinib 150 mg/day	64.8	1.7	9.2	

Random-effects model of hazard ratio (95 % confidence interval) of PFS associated with dual targeted therapies versus EGFR-TKIs alone



Fixed-effects model of odds ratio (95 % confidence interval) of ORR associated with dual targeted therapies versus EGFR-TKIs alone



**4. Fazit der Autoren:** Our study suggests that dual inhibition of EGFR and VEGF pathways significantly improves PFS and ORR, but it does not translate into survival

	benefit in unselected NSCLC patients. Prospective clinical trials investigating the role of this regimen in EGFR mutation-positive NSCLC are still warranted.
<p><b>Vale CL et al., 2015 [78].</b></p> <p>Should Tyrosine Kinase Inhibitors Be Considered for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with Wild Type EGFR? Two Systematic Reviews and Meta-Analyses of Randomized Trials</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>We assessed the effect of TKIs as second-line therapy and maintenance therapy after first-line chemotherapy in two systematic reviews and meta-analyses, focusing on patients without EGFR mutations.</p>
	<p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> advanced NSCLC irrespective of sex, age, histology, ethnicity, smoking history, or EGFR mutational status. Patients should not have received previous TKIs</p> <p><b>Interventionen und Komparatoren:</b> TKI (erlotinib or gefitinib) vs. chemotherapy</p> <p><b>Endpunkte:</b> PFS, OS</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> bis 2012</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> Second line: 14 (4388) Maintenance: 6 (2697)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> The risk of bias of individual trials was assessed with a low risk of bias being desirable for sequence generation, allocation concealment, and completeness of outcome data reporting. Trials in the maintenance setting should have also been at low risk of bias for blinding.</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> I<sup>2</sup></p>
	<p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>Zweitlinienbehandlung</b></p> <p>Trials compared TKIs with either docetaxel or pemetrexed chemotherapy and were conducted between 2003 and 2012. Six trials were carried out in predominantly Asian populations. Randomized patients had good performance status (0-2) and median age ranged from 54.5 to 67.5 years (range, 20-88 years). Most were men and either current or former smokers. One trial included considerably more women (85%) and only never-smokers. Three trials randomized patients with wild type EGFR exclusively. Five trials evaluated EGFR mutation status using a range of methods (including DAKO EGFR Pharma DX and Eppendorf Piezo-electric microdissector). Mutation status was not evaluated in 5 trials. Twelve trials (3963 patients, 90% of total) reported PFS and 14 trials (4355 patients, 99% of total) reported OS.</p> <p>One trial, published in Chinese language, was judged to be unclear for all domains. The remaining 13 trials were all at low risk of bias regarding incomplete outcome data. Missing data on EGFR mutational status largely resulted from unavailable tumor samples or because the trials were conducted before widespread testing. All were judged to be at low risk of bias for sequence generation. For allocation concealment, 10 trials were judged to be at low risk of bias and 3 were judged as unclear risk. No trials were judged to be at high risk for any of the domains assessed.</p> <p><b>PFS</b></p> <p><b>TKI vs. Chemotherapie</b></p>

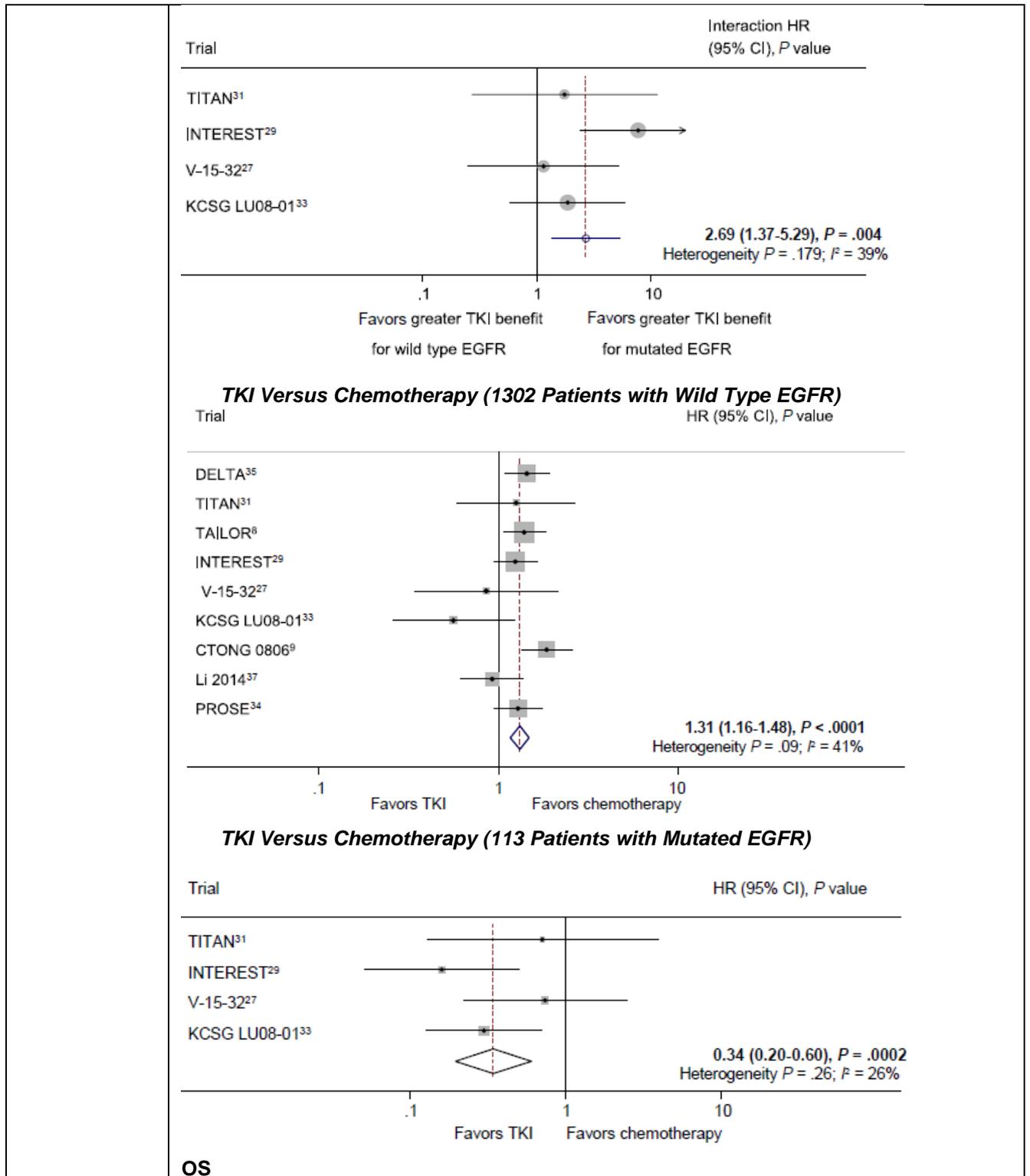




Table 2 Results for Overall Survival										
	Trial, n	Patient, n	Fixed Effect			Random Effect			Interaction HR <sup>a</sup> (95% CI) P	Interaction Heterogeneity, P
			HR	95% CI	P	HR	95% CI	P		
<b>Second-Line Treatment</b>										
EGFR wild type	9	1400	1.06	0.93-1.22	.37	1.06	0.93-1.20	.37	1.15 (0.60-2.18)	.68
EGFR mutations	4	97	0.90	0.49-1.64	.72	0.90	0.49-1.64	.72		
<b>Maintenance Treatment</b>										
EGFR wild type	3	707	0.85	0.72-1.02	.06	0.87	0.70-1.07	.70	1.40 (0.76-2.57)	.28
EGFR mutations	3	120	0.59	0.33-1.05	.07	0.59	0.33-1.05	.07		

Abbreviations: EGFR = epidermal growth factor receptor; HR = hazard ratio; TKI = tyrosine kinase inhibitor.  
<sup>a</sup>Interaction HR > 1 shows greater TKI benefit for mutated EGFR.

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

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

**Zhao N et al., 2014 [85].**  
Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-

#### 1. Fragestellung

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

#### 2. Methodik

**Population:** previously treated advanced NSCLC with wild-type EGFR

**Intervention:** EGFR TKIs

**Komparator:** chemotherapy

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

**Suchzeitraum:** bis 07/ 2013

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

**Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad scale

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

**„Publication bias“:** tested by funnel plot

analysis of  
randomized  
controlled  
clinical trials

### 3. Ergebnisdarstellung

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

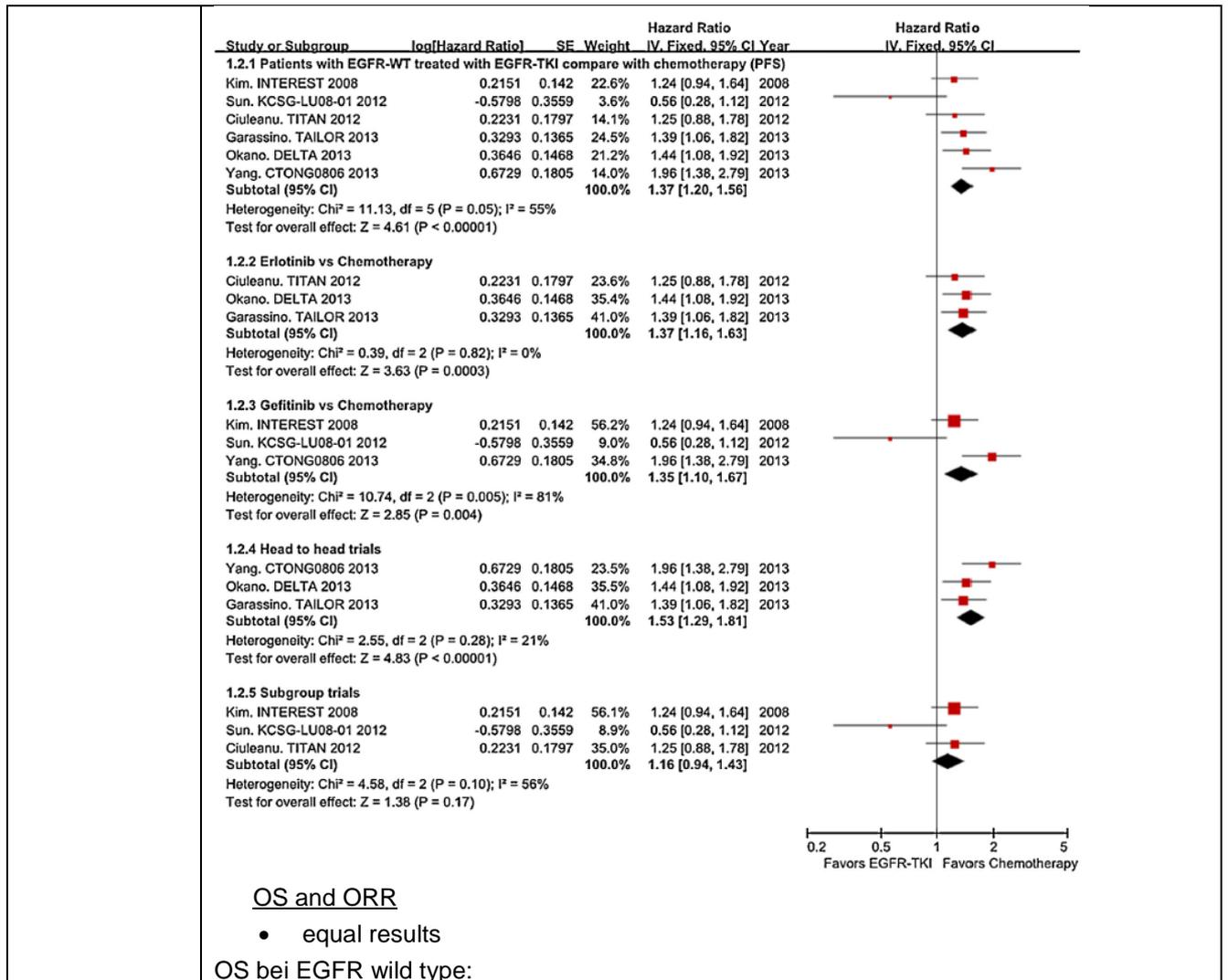
Author, study	Year	Experimental and control	Detection method	Primary endpoint	Method of assessment	EGFR-WT patients	PR/CR patients	OBR (%)	Median-PFS (Mon)	HR (95%CI, P)	Median-OS (Mon)	HR (95% CI, P)	Jadad score
Kim E.S. INTEREST [20] (Doeillard J.V. [25])	2008	Gefitinib Docetaxel	Direct sequencing	OS	Subgroup analysis	106 123	7 12	6.6 9.8	1.7 2.6	HR= 1.24 (0.94-1.64, P=0.14)	6.4 6.0	HR= 1.02 (0.78-1.23, P=0.91)	3
Ciuleanu T. TITAN [21]	2012	Erlotinib Doc/Pem	Direct sequencing	OS	Subgroup analysis	75 74	6 5	7.9 6.3	1.4 2.0	HR= 1.25 (0.88-1.78, P=0.20)	6.6 4.4	HR= 0.85 (0.59-1.22, P=0.37)	3
Sun J.M. KCSG-LU08-01 [22]	2012	Gefitinib Pemetrexed	Direct sequencing	PFS	Subgroup analysis	18 20	NA		5.9 2.7	HR= 0.56 (0.28-1.13, P=0.099)	NA		3
Garassino M.C. TAILOR [18]	2013	Erlotinib Docetaxel	Sanger's sequencing and RFLP	OS	Head-to-head trial	110 109	3 15	3 15.5	2.4 2.9	HR= 0.72 (0.55-0.94, P=0.01)	5.4 8.2	HR= 0.78 (0.51-1.05, P=0.10)	3
Yang J.J. CTONG0806 [16]	2013	Gefitinib Pemetrexed	Direct sequencing	PFS	Head-to-head trial	81 76	11 10	14.7 13.3	1.6 4.8	HR= 0.51 (0.36-0.73, P=0.001)	NA		3
Okano Y. DELTA [17]	2013	Erlotinib Docetaxel	NA	PFS	Head-to-head trial	109 89	6 17	5.6 2.9	1.3 2.9	HR= 1.44 (1.08-1.92, P=0.013)	9.0 9.2	HR= 0.98 (0.69-1.39, P=0.914)	3

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

#### PFS (EGFR-TKIs vs. chemotherapy)

- HR 1,37; 95 % KI 1,20 – 1,56; p < 0,00001 – in the second-/third-line treatment of EGFR wild-type NSCLC, PFS significantly inferior in EGFR-TKI group compared with chemotherapy group
- gefitinib and erlotinib significantly inferior to chemotherapy
- erlotinib vs. chemotherapy: HR 1,37; 95 % KI 1,16 – 1,63, p = 0,0003
- gefitinib vs. chemotherapy: HR 1,35; 95 % KI 1,10 – 1,67, p = 0,004
- head-to-head trials: results favored chemotherapy more obviously (HR 1,53; 95 % KI 1,29 – 1,81; p < 0.00001
- subgroup trials, which had only subgroup analyses for EGFR wild-type patients: PFS not significantly different (HR 1,16; 95 % KI 0,94 – 1,43; p = 0,17)

PFS bei EGFR wild type:





Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio		Year	Hazard Ratio	
				IV, Fixed, 95% CI	Year		IV, Fixed, 95% CI	Year
<b>2.1.1 Patients with EGFR-WT treated with EGFR-TKI compare with chemotherapy (OS)</b>								
Kim. INTEREST 2008	0.0198	0.1361	37.6%	1.02	[0.78, 1.33]	2008		
Ciuleanu. TITAN 2012	-0.1625	0.1853	20.3%	0.85	[0.59, 1.22]	2012		
Garassino. TAILOR 2013	0.2469	0.1848	20.4%	1.28	[0.89, 1.84]	2013		
Okano. DELTA 2013	-0.0202	0.1787	21.8%	0.98	[0.69, 1.39]	2013		
Subtotal (95% CI)			100.0%	1.02	[0.87, 1.20]			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 2.53, df = 3 (P = 0.47); I <sup>2</sup> = 0% Test for overall effect: Z = 0.24 (P = 0.81)								
<b>2.1.2 Erlotinib vs Chemotherapy</b>								
Ciuleanu. TITAN 2012	-0.1625	0.1853	32.5%	0.85	[0.59, 1.22]	2012		
Okano. DELTA 2013	-0.0202	0.1787	34.9%	0.98	[0.69, 1.39]	2013		
Garassino. TAILOR 2013	0.2469	0.1848	32.6%	1.28	[0.89, 1.84]	2013		
Subtotal (95% CI)			100.0%	1.02	[0.83, 1.26]			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 2.53, df = 2 (P = 0.28); I <sup>2</sup> = 21% Test for overall effect: Z = 0.20 (P = 0.84)								
<b>2.1.3 Gefitinib vs Chemotherapy</b>								
Kim. INTEREST 2008	0.0198	0.1361	100.0%	1.02	[0.78, 1.33]	2008		
Subtotal (95% CI)			100.0%	1.02	[0.78, 1.33]			
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.15 (P = 0.88)								
<b>2.1.4 Head to head trials</b>								
Okano. DELTA 2013	-0.0202	0.1787	51.7%	0.98	[0.69, 1.39]	2013		
Garassino. TAILOR 2013	0.2469	0.1848	48.3%	1.28	[0.89, 1.84]	2013		
Subtotal (95% CI)			100.0%	1.12	[0.87, 1.43]			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 1.08, df = 1 (P = 0.30); I <sup>2</sup> = 7% Test for overall effect: Z = 0.85 (P = 0.40)								
<b>2.1.5 Subgroup trials</b>								
Kim. INTEREST 2008	0.0198	0.1361	65.0%	1.02	[0.78, 1.33]	2008		
Ciuleanu. TITAN 2012	-0.1625	0.1853	35.0%	0.85	[0.59, 1.22]	2012		
Subtotal (95% CI)			100.0%	0.96	[0.77, 1.19]			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.63, df = 1 (P = 0.43); I <sup>2</sup> = 0% Test for overall effect: Z = 0.40 (P = 0.69)								

0.2 0.5 1 2 5  
Favors EGFR-TKI Favors Chemotherapy

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Chemotherapy improves PFS significantly but not OS, compared with EGFR-TKIs as a second-line treatment in advanced NSCLC with wild-type EGFR. Whether EGFR-TKIs should be used in EGFR wild-type patients should be considered carefully.

#### 5. Kommentare zum Review:

- study quality not further discussed
- eine Phase II Studie enthalten
- no evidence of publication bias
- authors declared no potential conflicts of interest
- work supported by Key Technologies R&D Program of Guangzhou (2011Y2-00014) and Key Laboratory Program of Guangdong (2012A061400006) (Y.L. Wu)

**Greenhalgh J et al., 2015 [34].**

Erlotinib and gefitinib for treating non-small cell lung cancer that has progressed following prior

#### 1. Fragestellung

To appraise the clinical effectiveness and cost-effectiveness of erlotinib [Tarceva, Roche (UK) Ltd] and gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca) compared with each other, docetaxel or best supportive care (BSC) for the treatment of NSCLC after disease progression following prior chemotherapy. The effectiveness of treatment with gefitinib was considered only for patients with epidermal growth factor mutation-positive (EGFR M+)

disease. The remit of this appraisal is to review and update (if necessary) the clinical effectiveness and cost-effectiveness evidence base described in NICE TA 162 and NICE TA 175.

<p>chemotherapy (review of NICE technology appraisals 162 and 175): a systematic review and economic evaluation</p>	<p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Adults with locally advanced or metastatic NSCLC that has progressed following prior chemotherapy</p> <p><b>Interventionen und Komparatoren:</b> Gefitinib oder Erlotinib Erlotinib and gefitinib to be compared with each other and with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• docetaxel</li> <li>• best supportive care</li> </ul> <p><b>Endpunkte:</b> PFS, OS, Response Rate, AE, HRQoL</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> bis 04 /2013</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 12 / k.A. davon: 7 Gefitinib vs. Chemotherapie oder BSC, 4 Erlotinib vs. Chemotherapie oder BSC, 1 Gefitinib vs. Erlotinib</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Centre for Reviews and Dissemination at York University's suggested criteria</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Funding: The National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p>
---	---

TABLE 8 Summary of included trials

Trial	Design	Intervention	Comparator	Patient population (EGFR M+ , EGFR M- or EGFR unknown)	Retrospective EGFR subgroup data available
<b>Gefitinib vs. erlotinib</b>					
Kim et al. <sup>32</sup>	Open-label, non-comparative randomised Phase II trial	Gefitinib	Erlotinib	EGFR M+ and two out of three factors associated with EGFR mutations	Yes
<b>Gefitinib vs. docetaxel</b>					
Bhatnagar et al. <sup>33</sup>	RCT	Gefitinib	Docetaxel	EGFR unknown	No
INTEREST <sup>34</sup>	Open-label Phase III RCT	Gefitinib	Docetaxel	EGFR unknown	Yes
ISTANA <sup>35</sup>	Open-label Phase III RCT	Gefitinib	Docetaxel	EGFR unknown	No
Li et al. <sup>36</sup>	RCT	Gefitinib	Docetaxel	EGFR unknown	No
SIGN <sup>37</sup>	Open-label Phase II RCT	Gefitinib	Docetaxel	EGFR unknown	No
V-15-32 <sup>38</sup>	Open-label Phase III RCT	Gefitinib	Docetaxel	EGFR unknown	Yes
<b>Gefitinib vs. placebo</b>					
ISEL <sup>39</sup>	Placebo-controlled Phase III RCT	Gefitinib + BSC	Placebo + BSC	EGFR unknown	Yes
<b>Erlotinib vs. docetaxel</b>					
DELTA <sup>40</sup>	Open-label Phase III RCT	Erlotinib	Docetaxel	EGFR M+ and EGFR M-	Yes
TAILOR <sup>41</sup>	Open-label Phase III RCT	Erlotinib	Docetaxel	EGFR M- only	Yes
<b>Erlotinib vs. docetaxel/pemetrexed</b>					
TITAN <sup>42</sup>	Open-label Phase III RCT	Erlotinib	Docetaxel or pemetrexed	EGFR unknown	Yes
<b>Erlotinib vs. placebo</b>					
BR.21 <sup>31</sup>	Placebo-controlled Phase III RCT	Erlotinib	Placebo	EGFR unknown	Yes

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

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

Trial	Type of trial	Intervention	Comparator	Number patients	Location	Median follow-up	Trial support	Treatment crossover
<b>Gefitinib vs. erlotinib</b>								
Kim et al. 2012 <sup>32</sup>	Open-label, non-comparative randomised Phase II	Gefitinib 250 mg daily	Erlotinib 150 mg daily	N = 96; gefitinib, n = 48; erlotinib n = 48	South Korea	16.3 months	IN-SUMG Foundation for Medical Research	At the discretion of each physician
<b>Gefitinib vs. docetaxel</b>								
Bhatnagar et al. 2012 <sup>33</sup>	RCT	Gefitinib 250 mg daily	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks	N = 30	India	2 years	NS	NS
INTEREST 2008 <sup>34</sup>	Open-label Phase III non-inferiority RCT	Gefitinib 250 mg daily	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks	N = 1466; gefitinib, n = 733; docetaxel, n = 733	Europe, Asia and the Americas	7.6 months	AstraZeneca	Gefitinib arm: n = 28 (4%) EGFR-TKI; n = 225 (31%) docetaxel; n = 112 (15%) other chemotherapy Docetaxel arm: n = 4 (1%) docetaxel; n = 268 (37%) EGFR-TKI; n = 74 (10%) other chemotherapy
ISTANA 2010 <sup>35</sup>	Open-label Phase III RCT	Gefitinib 250 mg daily	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks	N = 161; gefitinib, n = 82; docetaxel, n = 79	Korea	13 months	AstraZeneca	Gefitinib arm: 24.7% received no further systemic chemotherapy apart from further EGFR-TKIs (2.5% gefitinib/erlotinib), 22.2% received no treatment, 29.6% received docetaxel and 44.4% received other chemotherapy Docetaxel arm: 67.1% received an EGFR-TKI and 6.6% received other chemotherapy
Li et al. 2010 <sup>36</sup>	RCT	Gefitinib 250 mg daily	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks	N = 98; gefitinib, n = 50; docetaxel, n = 48	People's Republic of China	NS	NS	NS



Trial	Type of trial	Intervention	Comparator	Number patients	Location	Median follow-up	Trial support	Treatment crossover
SGN 2006 <sup>37</sup>	Open-label Phase II RCT	Gefitinib 250 mg daily	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks	N = 141; gefitinib, n = 68; docetaxel, n = 73	Europe, South America and the Middle East	9.2 months (gefitinib), 9.4 months (docetaxel)	AstraZeneca	NS
V-15-32 2008 <sup>38</sup>	Open-label Phase III non-inferiority RCT	Gefitinib 250 mg daily	Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks	N = 490; gefitinib, n = 245; docetaxel, n = 244 <sup>b</sup>	Japan	21 months	AstraZeneca	Crossover was greater than initially expected, and differences in the number and types of patients who received these post-study treatments complicated interpretation of survival results
<b>Gefitinib vs. placebo</b>								
ISEL 2005 <sup>39</sup>	Placebo-controlled double-blind Phase III RCT	Gefitinib 250 mg daily	Placebo + BSC	N = 1692; gefitinib, n = 1129; placebo, n = 563	Europe, Asia, Central and South America, Australia and Canada	7.2 months	AstraZeneca	Placebo arm: 3% received gefitinib. All subsequent treatments for NSCLC were well balanced between the treatment groups. The protocol allowed for up to 15% crossover to gefitinib
<b>Erlotinib vs. docetaxel</b>								
*DELTA 2013 <sup>40</sup>	Open-label Phase III RCT	Erlotinib 150 mg daily	Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks	N = 301; erlotinib, n = 150; docetaxel, n = 151	Japan	NS	Japanese National Hospital Organization	NS
TAILOR 2013 <sup>41</sup>	Open-label Phase III RCT	Erlotinib 150 mg daily	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup>	N = 222; erlotinib, n = 112; docetaxel, n = 110	Italy	33 months	Italian Agency for Drug Administration	No crossover allowed Erlotinib arm: seven participants crossed over Docetaxel arm: four participants crossed over. Third-line treatment with pemetrexed/GBM/VIN

Trial	Type of trial	Intervention	Comparator	Number patients	Location	Median follow-up	Trial support	Treatment crossover
<b>Erlotinib vs. docetaxel/pemetrexed</b>								
TITAN 2012 <sup>42</sup>	Open-label Phase III RCT	Erlotinib 150 mg daily	Docetaxel or pemetrexed dosing at discretion of the investigator	N = 424; erlotinib, n = 203; chemotherapy, n = 221	International	Erlotinib: 27.9 months, docetaxel/pemetrexed: 24.8 months	Hoffmann F – La Roche, Basel, Switzerland	Erlotinib arm: 25% antimetabolites, 23% docetaxel or PAX Chemotherapy arm: 12% antimetabolites, 23% TKIs, 5% switch to docetaxel, 7% switch to pemetrexed
<b>Erlotinib vs. placebo</b>								
BR21 2005 <sup>31</sup>	Placebo-controlled Phase III RCT	Erlotinib 150 mg daily	Placebo	N = 731; erlotinib, n = 488; placebo, n = 243	International	NS	Supported in part by a grant from OS Pharmaceuticals	Erlotinib arm: 8 (1.6%) Placebo arm: 19 (7.4%) received other EGFR inhibitors after study medication discontinued

GBM, gemcitabine; NS, not stated; PAX, paclitaxel; VIN, vinorelbine.

a. Abstract only.

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

## Summary of clinical results

### Epidermal growth factor mutation-positive population

- 1 No trials were identified that were conducted in a population of solely EGFR M+ patients. Limited EGFR mutation status data were retrospectively derived from relatively small subgroup analyses of RCTs that included patients of unknown EGFR mutation status at the time of randomisation.
- 1 Four studies reported OS outcomes,<sup>31,34,39,42</sup> none of which was statistically significantly different for any of the comparisons described.
- 1 Five studies reported PFS,<sup>31,32,34,39,42</sup> but only one trial<sup>36</sup> found a statistically significant improvement for any comparison considered, and the results favoured gefitinib over docetaxel.

### Epidermal growth factor mutation-negative population

- 1 Key data were derived from results of TAILOR<sup>41</sup> and DELTA<sup>40</sup> trials.
- 1 EGFR mutation status data were retrospectively derived from subgroup analyses in BR21,<sup>31,43</sup> Kim et al.,<sup>32</sup> TITAN,<sup>42</sup> INTEREST,<sup>34,45</sup> and ISEL.<sup>39,44</sup>
- 1 OS outcome: no statistically significant differences were noted for OS for either erlotinib or gefitinib compared with any treatment.
- 1 PFS outcome: TAILOR<sup>41</sup> and DELTA<sup>40</sup> reported a statistically significant benefit of docetaxel compared with erlotinib. No statistically significant PFS benefit was reported from subgroup data.
- 1 RR patients in the docetaxel arm of TAILOR<sup>41</sup> had statistically significantly higher RRs than patients in the erlotinib arm.

### Epidermal growth factor mutation unknown: overall population

- 1 Data were available from 11 trials<sup>31-41</sup> carried out in populations in which EGFR mutation status was not a factor in the recruitment process (or in which overall trial results were presented).
- 1 OS outcome: the only statistically significant OS benefit for any treatment was reported in BR21<sup>31</sup> (erlotinib vs. placebo). However, this finding was based on an adjusted rather than an unadjusted analysis of the data.

	<p>I PFS outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>¢ Gefitinib versus docetaxel – only one of the four trials (ISTANA<sup>35</sup>) reported a statistically significant benefit of gefitinib.</li> <li>¢ Gefitinib versus BSC – gefitinib was reported to have a statistically significant benefit.<sup>39</sup></li> <li>¢ Erlotinib versus placebo (BR.21<sup>31</sup>) – a statistically significant PFS benefit of erlotinib was reported (in an adjusted analysis).</li> </ul> <p>I RR of the trials reporting PFS,<sup>31,32,34–39,41</sup> two noted significant differences in favour of gefitinib when compared with docetaxel<sup>38</sup> and BSC.<sup>39</sup></p> <p>Meta-analysis and network meta-analysis For clinical and methodological reasons, no meta-analysis or network meta-analysis was conducted by the AG.</p> <p>Quality of life Where reported, the QoL data were derived from the EGFR unknown patients (overall population, i.e. the data are not specific to the EGFR mutation status of patients). All of the 12 trials included in this review measured QoL. However, the QoL outcomes from TAILOR<sup>41</sup> and DELTA<sup>40</sup> are not yet available.</p> <p>Adverse events Adverse events were reported for the overall population, that is the data are not specific to the EGFR mutation status of patients, with the exception of TAILOR<sup>41</sup>. Details of the AEs reported in Bhatnagar et al.,<sup>33</sup> Li et al.<sup>36</sup> and DELTA<sup>40</sup> were limited. The AG considers that the AEs reported, despite inconsistencies across trials, appear to be consistent with the information available for erlotinib, gefitinib and docetaxel in the SPCs.<sup>24</sup></p> <p><b>4. Fazit der Autoren</b> <b>Conclusions</b> Implications for service provision The largest group of patients to whom the results of this appraisal apply is the EGFR M- patient population. The results of the AG's cost-effectiveness analyses comparing erlotinib with docetaxel in patients whose disease has progressed favour the use of docetaxel. Switching from an oral therapy (erlotinib) to an intravenous therapy (docetaxel) would have substantial implications for service provision for both patients and staff in the UK NHS Suggested research priorities: It is suggested that any future trials in this area should distinguish between patients who have EGFR M + and EGFR M- disease. To date, the evidence base supporting the use of post-progression treatments following prior chemotherapy for patients with activating EGFR mutations is weak and is not sufficiently robust to inform decision-making.</p> <p><b>5. Kommentar zum Review</b> Keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse</p>
<p><b>He X, 2015 [36].</b> Efficacy and safety of docetaxel for advanced non-small-cell lung</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> 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><b>2. Methodik</b></p>

cancer: a  
meta-analysis  
of Phase III  
randomized  
controlled trials

**Population:** advanced NSCLC  
**Intervention:** docetaxel  
**Komparator:** pemetrexed or vinca alkaloid  
**Endpunkte:** overall response rate (ORR), median survival time, progression-free survival (PFS), disease control rate, and toxicities  
**Suchzeitraum:** bis 01/ 2015  
**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 7 / 2080 (RCT, phase III)  
**Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad scoring system  
**Heterogenitätsuntersuchungen:** chi-square test and expressed by the I<sup>2</sup> index

### 3. Ergebnisdarstellung

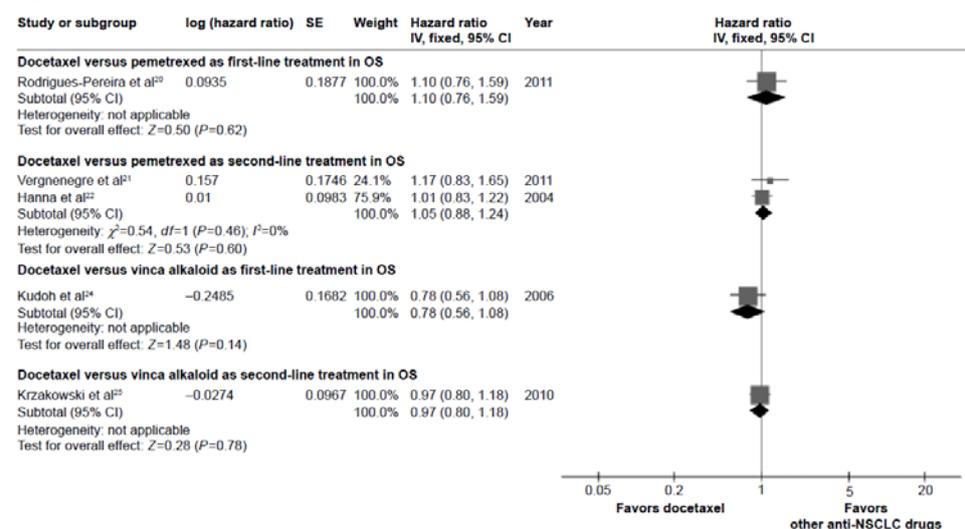
The Jadad score was used to assess the quality of the included trials. Overall, two trials scored 4, while the others scored 3.

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

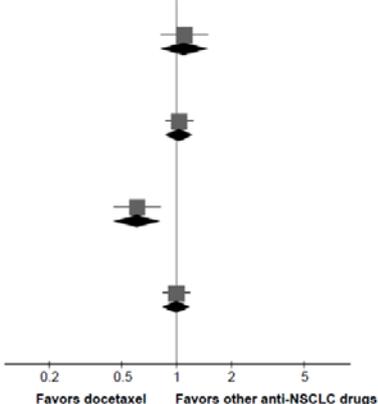
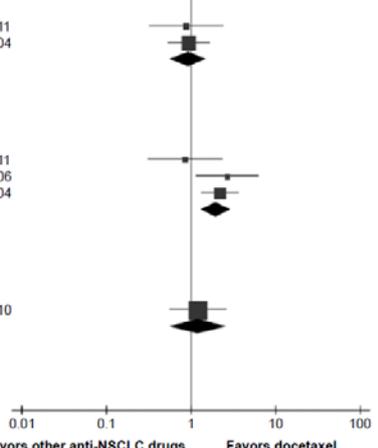
Study	Study region	Intervention	Number	Median age (years)	Male (%)	Stage	Outcome	Jadad score
Rodrigues-Pereira et al <sup>20</sup>	Argentina	Doc (75 mg/m <sup>2</sup> ) + Carb	105	58.9	47.6	Stage IIIB/IV	SWT, OS, PFS	3
Karampeazis et al <sup>23</sup>	Greece	Pem (500 mg/m <sup>2</sup> ) + Carb	106	60.1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

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

### OS



### PFS

	<p><b>Study or subgroup</b>    <b>log (hazard ratio)</b>    <b>SE</b>    <b>Weight</b>    <b>Hazard ratio</b>    <b>Year</b>    <b>Hazard ratio</b>  <b>IV, fixed, 95% CI</b>    <b>IV, fixed, 95% CI</b></p> <p><b>Docetaxel versus pemetrexed as first-line treatment in PFS</b>  Rodrigues-Pereira et al<sup>20</sup> 0.0943    0.1537    100.0%    1.10 (0.81, 1.49)    2011  Subtotal (95% CI)    100.0%    1.10 (0.81, 1.49)  Heterogeneity: not applicable  Test for overall effect: <math>Z=0.61</math> (<math>P=0.54</math>)</p> <p><b>Docetaxel versus pemetrexed as second-line treatment in PFS</b>  Hanna et al<sup>22</sup> 0.0305    0.0913    100.0%    1.03 (0.86, 1.23)    2004  Subtotal (95% CI)    100.0%    1.03 (0.86, 1.23)  Heterogeneity: not applicable  Test for overall effect: <math>Z=0.33</math> (<math>P=0.74</math>)</p> <p><b>Docetaxel versus vinca alkaloid as first-line treatment in PFS</b>  Kudoh et al<sup>24</sup> -0.5009    0.1519    100.0%    0.61 (0.45, 0.82)    2006  Subtotal (95% CI)    100.0%    0.61 (0.45, 0.82)  Heterogeneity: not applicable  Test for overall effect: <math>Z=3.30</math> (<math>P=0.0010</math>)</p> <p><b>Docetaxel versus vinca alkaloid as second-line treatment in PFS</b>  Krzakowski et al<sup>25</sup> -0.004    0.0906    100.0%    1.00 (0.83, 1.19)    2010  Subtotal (95% CI)    100.0%    1.00 (0.83, 1.19)  Heterogeneity: not applicable  Test for overall effect: <math>Z=0.04</math> (<math>P=0.96</math>)</p>  <p style="text-align: center;">0.2    0.5    1    2    5  <b>Favors docetaxel</b>    <b>Favors other anti-NSCLC drugs</b></p>																																																																																																																																					
	<p><b>ORR</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or subgroup</th> <th>Docetaxel Events Total</th> <th>Anti-NSCLC drugs Events Total</th> <th>Weight</th> <th>Odds ratio M-H, fixed, 95% CI</th> <th>Year</th> <th>Odds ratio M-H, fixed, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7"><b>Docetaxel versus pemetrexed as second-line treatment in ORR</b></td> </tr> <tr> <td>Vergnenegre et al<sup>1</sup></td> <td>8</td> <td>75</td> <td>9</td> <td>75</td> <td>25.1%</td> <td>0.88 (0.32, 2.41)</td> </tr> <tr> <td>Hanna et al<sup>22</sup></td> <td>25</td> <td>288</td> <td>26</td> <td>283</td> <td>74.9%</td> <td>0.94 (0.53, 1.67)</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td>33</td> <td>363</td> <td>35</td> <td>358</td> <td>100.0%</td> <td>0.92 (0.56, 1.52)</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>33</td> <td>35</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: <math>\chi^2=0.01</math>, <math>df=1</math> (<math>P=0.91</math>); <math>I^2=0\%</math>  Test for overall effect: <math>Z=0.31</math> (<math>P=0.76</math>)</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><b>Docetaxel versus vinca alkaloid as first-line treatment in ORR</b></td> </tr> <tr> <td>Karampeazis et al<sup>3</sup></td> <td>8</td> <td>66</td> <td>9</td> <td>64</td> <td>22.9%</td> <td>0.84 (0.30, 2.34)</td> </tr> <tr> <td>Kudoh et al<sup>4</sup></td> <td>20</td> <td>88</td> <td>9</td> <td>91</td> <td>19.5%</td> <td>2.68 (1.15, 6.27)</td> </tr> <tr> <td>Kubota et al<sup>23</sup></td> <td>56</td> <td>151</td> <td>32</td> <td>151</td> <td>57.5%</td> <td>2.19 (1.31, 3.66)</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td>84</td> <td>305</td> <td>50</td> <td>306</td> <td>100.0%</td> <td>1.98 (1.33, 2.95)</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>84</td> <td>50</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: <math>\chi^2=3.33</math>, <math>df=2</math> (<math>P=0.19</math>); <math>I^2=40\%</math>  Test for overall effect: <math>Z=3.36</math> (<math>P=0.0008</math>)</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><b>Docetaxel versus vinca alkaloid as second-line treatment in ORR</b></td> </tr> <tr> <td>Krzakowski et al<sup>25</sup></td> <td>15</td> <td>275</td> <td>12</td> <td>262</td> <td>100.0%</td> <td>1.20 (0.55, 2.62)</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td>15</td> <td>275</td> <td>12</td> <td>262</td> <td>100.0%</td> <td>1.20 (0.55, 2.62)</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>15</td> <td>12</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: not applicable  Test for overall effect: <math>Z=0.46</math> (<math>P=0.64</math>)</td> </tr> </tbody> </table>  <p style="text-align: center;">0.01    0.1    1    10    100  <b>Favors other anti-NSCLC drugs</b>    <b>Favors docetaxel</b></p>	Study or subgroup	Docetaxel Events Total	Anti-NSCLC drugs Events Total	Weight	Odds ratio M-H, fixed, 95% CI	Year	Odds ratio M-H, fixed, 95% CI	<b>Docetaxel versus pemetrexed as second-line treatment in ORR</b>							Vergnenegre et al <sup>1</sup>	8	75	9	75	25.1%	0.88 (0.32, 2.41)	Hanna et al <sup>22</sup>	25	288	26	283	74.9%	0.94 (0.53, 1.67)	Subtotal (95% CI)	33	363	35	358	100.0%	0.92 (0.56, 1.52)	Total events	33	35					Heterogeneity: $\chi^2=0.01$ , $df=1$ ( $P=0.91$ ); $I^2=0\%$ Test for overall effect: $Z=0.31$ ( $P=0.76$ )							<b>Docetaxel versus vinca alkaloid as first-line treatment in ORR</b>							Karampeazis et al <sup>3</sup>	8	66	9	64	22.9%	0.84 (0.30, 2.34)	Kudoh et al <sup>4</sup>	20	88	9	91	19.5%	2.68 (1.15, 6.27)	Kubota et al <sup>23</sup>	56	151	32	151	57.5%	2.19 (1.31, 3.66)	Subtotal (95% CI)	84	305	50	306	100.0%	1.98 (1.33, 2.95)	Total events	84	50					Heterogeneity: $\chi^2=3.33$ , $df=2$ ( $P=0.19$ ); $I^2=40\%$ Test for overall effect: $Z=3.36$ ( $P=0.0008$ )							<b>Docetaxel versus vinca alkaloid as second-line treatment in ORR</b>							Krzakowski et al <sup>25</sup>	15	275	12	262	100.0%	1.20 (0.55, 2.62)	Subtotal (95% CI)	15	275	12	262	100.0%	1.20 (0.55, 2.62)	Total events	15	12					Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: $Z=0.46$ ( $P=0.64$ )						
Study or subgroup	Docetaxel Events Total	Anti-NSCLC drugs Events Total	Weight	Odds ratio M-H, fixed, 95% CI	Year	Odds ratio M-H, fixed, 95% CI																																																																																																																																
<b>Docetaxel versus pemetrexed as second-line treatment in ORR</b>																																																																																																																																						
Vergnenegre et al <sup>1</sup>	8	75	9	75	25.1%	0.88 (0.32, 2.41)																																																																																																																																
Hanna et al <sup>22</sup>	25	288	26	283	74.9%	0.94 (0.53, 1.67)																																																																																																																																
Subtotal (95% CI)	33	363	35	358	100.0%	0.92 (0.56, 1.52)																																																																																																																																
Total events	33	35																																																																																																																																				
Heterogeneity: $\chi^2=0.01$ , $df=1$ ( $P=0.91$ ); $I^2=0\%$ Test for overall effect: $Z=0.31$ ( $P=0.76$ )																																																																																																																																						
<b>Docetaxel versus vinca alkaloid as first-line treatment in ORR</b>																																																																																																																																						
Karampeazis et al <sup>3</sup>	8	66	9	64	22.9%	0.84 (0.30, 2.34)																																																																																																																																
Kudoh et al <sup>4</sup>	20	88	9	91	19.5%	2.68 (1.15, 6.27)																																																																																																																																
Kubota et al <sup>23</sup>	56	151	32	151	57.5%	2.19 (1.31, 3.66)																																																																																																																																
Subtotal (95% CI)	84	305	50	306	100.0%	1.98 (1.33, 2.95)																																																																																																																																
Total events	84	50																																																																																																																																				
Heterogeneity: $\chi^2=3.33$ , $df=2$ ( $P=0.19$ ); $I^2=40\%$ Test for overall effect: $Z=3.36$ ( $P=0.0008$ )																																																																																																																																						
<b>Docetaxel versus vinca alkaloid as second-line treatment in ORR</b>																																																																																																																																						
Krzakowski et al <sup>25</sup>	15	275	12	262	100.0%	1.20 (0.55, 2.62)																																																																																																																																
Subtotal (95% CI)	15	275	12	262	100.0%	1.20 (0.55, 2.62)																																																																																																																																
Total events	15	12																																																																																																																																				
Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: $Z=0.46$ ( $P=0.64$ )																																																																																																																																						
	<p><b>AE</b></p> <p><b>Table 3</b> Comparison of grade 3/4 toxicity between docetaxel and pemetrexed as second-line treatment</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Grade 3/4 toxicity symptom</th> <th rowspan="2">Docetaxel</th> <th rowspan="2">Pemetrexed</th> <th colspan="2">Heterogeneity</th> <th rowspan="2">OR (95% CI)</th> <th rowspan="2">P-value</th> </tr> <tr> <th>P-value</th> <th>I<sup>2</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7"><b>Hematologic events</b></td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>137/351</td> <td>20/340</td> <td>0.24</td> <td>29%</td> <td>9.57 (5.08, 18.03)</td> <td>&lt;0.00001</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>13/351</td> <td>16/340</td> <td>0.15</td> <td>53%</td> <td>0.60 (0.12, 2.94)</td> <td>0.53</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia</td> <td>2/351</td> <td>10/340</td> <td>1.00</td> <td>0%</td> <td>0.19 (0.04, 0.87)</td> <td>0.03</td> </tr> <tr> <td>Febrile neutropenia</td> <td>35/276</td> <td>5/265</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>7.55 (2.91, 19.59)</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><b>Non-hematologic events</b></td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>7/276</td> <td>1/265</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>6.87 (0.84, 56.22)</td> <td>0.07</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>7/351</td> <td>9/340</td> <td>0.74</td> <td>0%</td> <td>0.75 (0.28, 2.04)</td> <td>0.57</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>5/351</td> <td>6/340</td> <td>0.79</td> <td>0%</td> <td>0.81 (0.24, 2.68)</td> <td>0.73</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio.</p>	Grade 3/4 toxicity symptom	Docetaxel	Pemetrexed	Heterogeneity		OR (95% CI)	P-value	P-value	I <sup>2</sup>	<b>Hematologic events</b>							Neutropenia	137/351	20/340	0.24	29%	9.57 (5.08, 18.03)	<0.00001	Anemia	13/351	16/340	0.15	53%	0.60 (0.12, 2.94)	0.53	Thrombocytopenia	2/351	10/340	1.00	0%	0.19 (0.04, 0.87)	0.03	Febrile neutropenia	35/276	5/265	–	–	7.55 (2.91, 19.59)	<0.0001	<b>Non-hematologic events</b>							Diarrhea	7/276	1/265	–	–	6.87 (0.84, 56.22)	0.07	Nausea	7/351	9/340	0.74	0%	0.75 (0.28, 2.04)	0.57	Vomiting	5/351	6/340	0.79	0%	0.81 (0.24, 2.68)	0.73																																																													
Grade 3/4 toxicity symptom	Docetaxel				Pemetrexed	Heterogeneity			OR (95% CI)	P-value																																																																																																																												
		P-value	I <sup>2</sup>																																																																																																																																			
<b>Hematologic events</b>																																																																																																																																						
Neutropenia	137/351	20/340	0.24	29%	9.57 (5.08, 18.03)	<0.00001																																																																																																																																
Anemia	13/351	16/340	0.15	53%	0.60 (0.12, 2.94)	0.53																																																																																																																																
Thrombocytopenia	2/351	10/340	1.00	0%	0.19 (0.04, 0.87)	0.03																																																																																																																																
Febrile neutropenia	35/276	5/265	–	–	7.55 (2.91, 19.59)	<0.0001																																																																																																																																
<b>Non-hematologic events</b>																																																																																																																																						
Diarrhea	7/276	1/265	–	–	6.87 (0.84, 56.22)	0.07																																																																																																																																
Nausea	7/351	9/340	0.74	0%	0.75 (0.28, 2.04)	0.57																																																																																																																																
Vomiting	5/351	6/340	0.79	0%	0.81 (0.24, 2.68)	0.73																																																																																																																																
	<p><b>4. Fazit der Autoren</b></p> <p>Docetaxel leads to a better result than vinca alkaloid in effectiveness and safety on patients with advanced non-small-cell lung cancer as first-line therapy. Docetaxel also causes lower toxicity as second-line therapy compared with vinca alkaloid. However, the differences in efficacy and safety between docetaxel and pemetrexed are not obvious. Further clinical study with more details, such as sex, age, histology, and so on, should be considered for illustrating the differences between these two drugs.</p>																																																																																																																																					
<p><b>Xu JL et al, 2015 [82].</b> Chemotherapy</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>Whether a combination of chemotherapy and erlotinib is beneficial for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) remains controversial. This study aimed to summarize the</p>																																																																																																																																					

plus Erlotinib  
versus  
Chemotherapy  
Alone for  
Treating  
Advanced  
Non-Small Cell  
Lung Cancer:  
A Meta-  
Analysis

currently available evidence and compare the efficacy and safety of chemotherapy plus erlotinib versus chemotherapy alone for treating advanced NSCLC.

## 2. Methodik

**Population:** patients with NSCLC, keine Erhaltungstherapie

**Intervention:** erlotinib plus standard chemotherapy

**Komparator:** standard chemotherapy alone

**Endpunkte:** OS, PFS

**Suchzeitraum:** bis 10 / 2014

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

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

**Heterogenitätsuntersuchungen:** I<sup>2</sup> statistic

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

## 3. Ergebnisdarstellung

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

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

doi:10.1371/journal.pone.0131278.t001

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

**PFS**

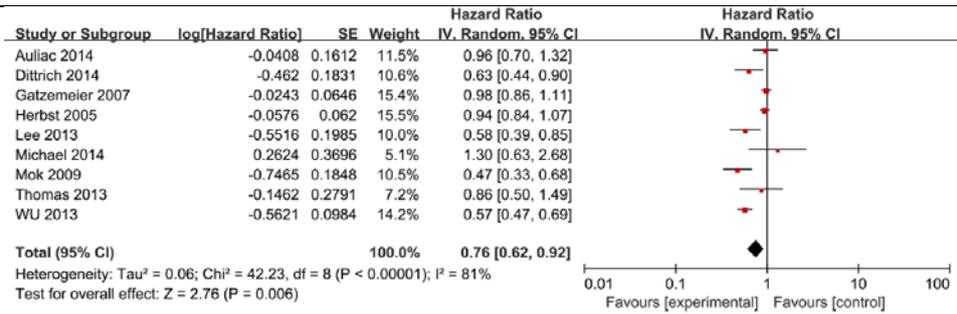


Fig 2. Forest Plot of Meta-analysis for PFS.

## OS

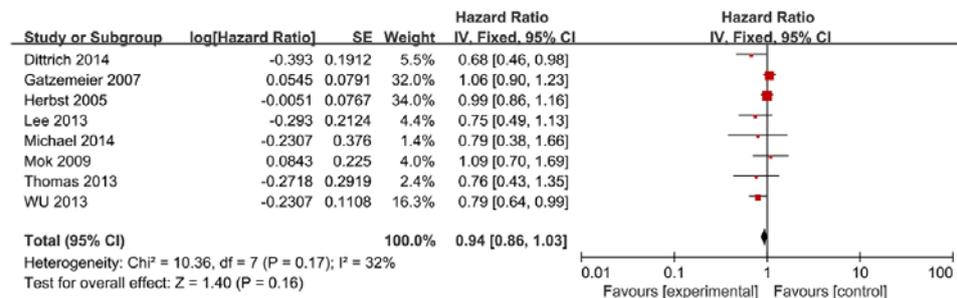


Fig 4. Forest Plot of Meta-analysis for OS.

## Adverse events

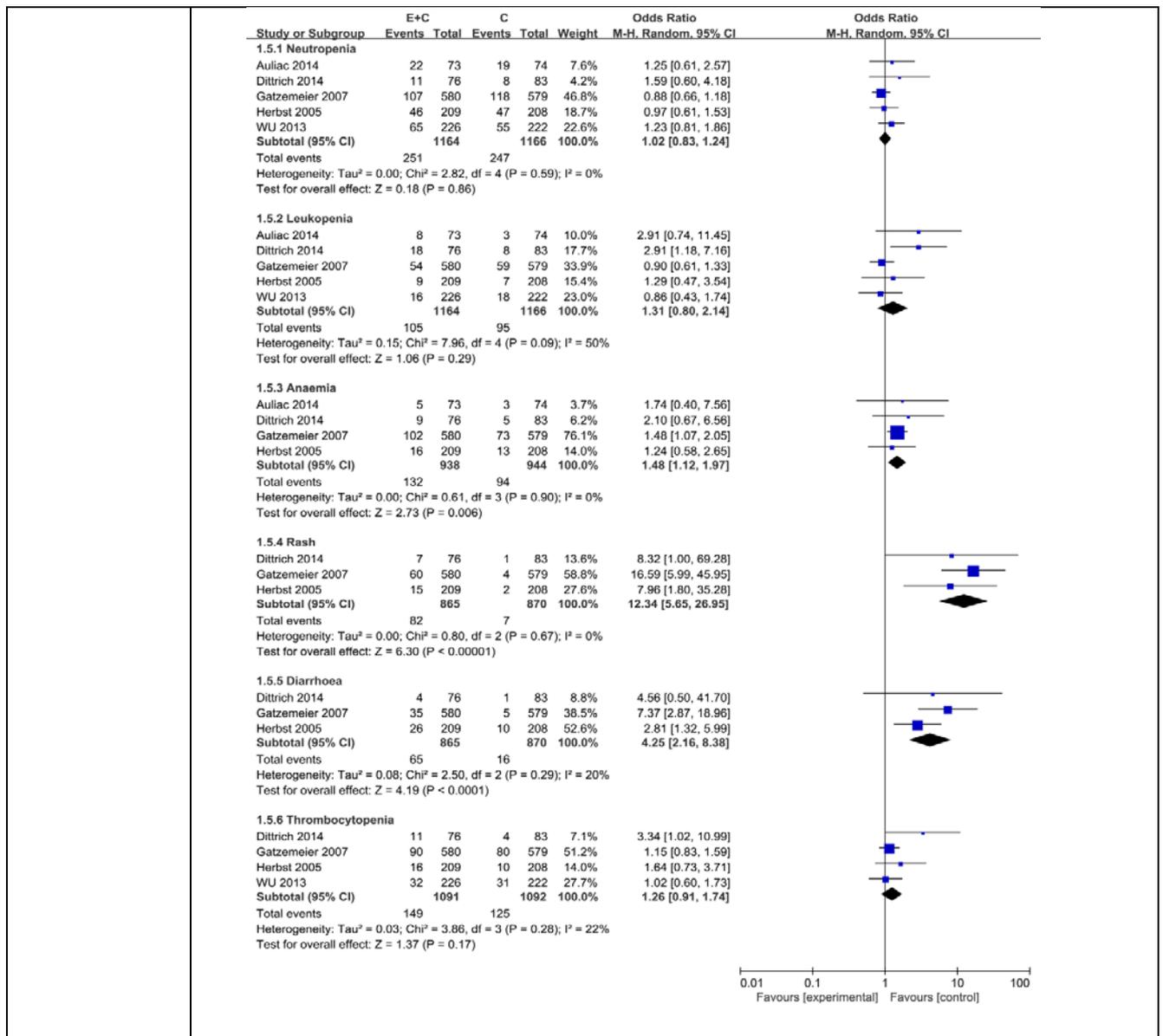
Data for the grade 3 or 4 adverse events were available in five studies [9–11, 15, 16]. There were more incidences of grade 3 or 4 anemia (OR = 1.48 [95% CI 1.12, 1.97], P = 0.006), rash Fig 2. Forest Plot of Meta-analysis for PFS.

Chemotherapy plus Erlotinib for Advanced Non Small Cell Lung Cancer (OR = 12.34 [95% CI 5.65, 26.95], P<0.00001), and diarrhea (OR = 4.25 [95% CI 2.16, 8.38], P<0.0001) in the erlotinib and chemotherapy combination treatment. However, there was no difference in incidences of grade 3 or 4 neutropenia (OR = 1.02 [95% CI 0.83, 1.24]), P = 0.86), leucopenia (OR = 1.31 [95% CI 0.80, 2.14], P = 0.29), or thrombocytopenia (OR = 1.26 [95% CI 0.91, 1.74], P = 0.17). Forest plots are shown in S1 Fig. The complete results are presented in S1 Table.

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

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

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



**4. Fazit der Autoren:** *Combination of chemotherapy and erlotinib is a viable treatment option for patients with NSCLC, especially for patients who never smoked and patients with EGFR mutation-positive disease. In addition, intercalated administration is an effective combinatorial strategy. However, for patients with EGFR mutation-positive NSCLC, the current standard care is EGFR TKI alone. OPTIMAL study showed that compared with chemotherapy, erlotinib demonstrated a significant benefit in patients with advanced EGFR mutation-positive NSCLC, and median PFS was 13.1 months for erlotinib-treated patients versus 4.6 months for patients receiving chemotherapy. In FASTACT-2, patients with EGFR mutation derived benefit from the combination treatment, and median PFS was 16.8 months. We didn't address whether a combination treatment was better than erlotinib alone for patients with EGFR mutation-positive NSCLC. A head-to-head study is needed to answer this question. In this systematic review, we analyzed the efficacy of different schedules of erlotinib in combination with chemotherapy, and led to a*

	<p><i>conclusion that the intercalated schedule showed an improvement in PFS and OS, while the continuous schedule did not.</i></p>
<p><b>Zhong A et al., 2015 [86].</b> The efficacy and safety of pemetrexed-based doublet therapy compared to pemetrexed alone for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an updated meta-analysis</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> Pemetrexed is currently recommended as the second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). However, it is unclear whether pemetrexed-based doublet therapy improves treatment efficacy and safety. Thus, this meta-analysis was performed to resolve this controversial question.</p>
	<p><b>2. Methodik</b> <b>Population:</b> patients diagnosed pathologically with NSCLC and treated previously <b>Intervention:</b> single-agent pemetrexed <b>Komparator:</b> pemetrexed-based doublet <b>Endpunkte:</b> progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR) <b>Suchzeitraum:</b> bis 03/ 2015 <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 10/ 2519 (randomized Phase II and III RCTs) <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias; Jadad Score <b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Interstudy heterogeneity was assessed using Cochran's test (P,0.1). The I2 statistic was also calculated, and an I2.50% indicated significant heterogeneity across studies <b>„Publication bias“:</b> subjective funnel plots and objective Begg's and Egger's tests</p>
	<p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p>

**Table 1** Baseline characteristics of the included studies

Authors	Phase	Regimes	No of patients analyzed	Patients per arm	Median age	Male (%)	Smoker (%)	Squamous histology (%)	ECOG PS 0 (%)	Jadad score
Smit et al <sup>10</sup>	Phase II	Pemetrexed plus carboplatin	240	119	59	62	NR	24	29	3
Chiapponi et al <sup>11</sup>	Phase II	Pemetrexed	121	80	59	64	NR	26	31	5
		Pemetrexed plus enzastaurin	80	80	62.1	67.5	85.9	34	NR	
		Pemetrexed plus placebo	80	80	60.7	67.5	85.9	23	NR	
Scagliotti et al <sup>12</sup>	Phase II	Pemetrexed plus bortezomib	90	45	60	65	79	44	25	3
		Pemetrexed	45	45	58	71	88	39	20	
Schiller et al <sup>13</sup>	Phase II	Pemetrexed plus matuzumab	148	51	62	69	NR	22	NR	3
		(800 mg/wk)	47	47	63	57	NR	36	NR	
		Pemetrexed plus matuzumab (1,600 mg/3 wk)	50	50	61	66	NR	36	NR	
De Boer et al <sup>14</sup>	Phase III	Pemetrexed plus vandetanib	534	256	60	62	78	21	41	5
		Pemetrexed plus placebo	278	278	60	62	81	22	41	
Ardizzoni et al <sup>15</sup>	Phase II	Pemetrexed plus carboplatin	239	119	64	72.3	NR	14.3	58	4
		Pemetrexed	120	120	64	75.8	NR	10	63.3	
Lee et al <sup>16</sup>	Phase II	Pemetrexed plus erlotinib	156	76	55.8	25.6	0	0	NR	4
		Pemetrexed	80	80	55.9	43.8	0	0	NR	
Hanna et al <sup>17</sup>	Phase III	Pemetrexed plus nintedanib	683	353	59	45	NR	0	NR	2
		Pemetrexed plus placebo	330	330	59	42	NR	0	NR	
Dittrich et al <sup>18</sup>	Phase II	Pemetrexed plus erlotinib	159	76	64	60.5	86.8	0	44	5
		Pemetrexed	83	83	61	59	83.1	0	39.8	
Waller et al <sup>19</sup>	Phase II	Pemetrexed plus eribulin	80	41	59	61	NR	NR	24	3
		Pemetrexed	39	39	60	67	NR	NR	8	

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

### OS and PFS

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

pemetrexed alone (HR, 0.86; 95% CI, 0.75–0.99;  $P=0.038$ ). There was some heterogeneity among the included studies ( $I^2=47.5\%$ ,  $P=0.039$ ; Figure 3).

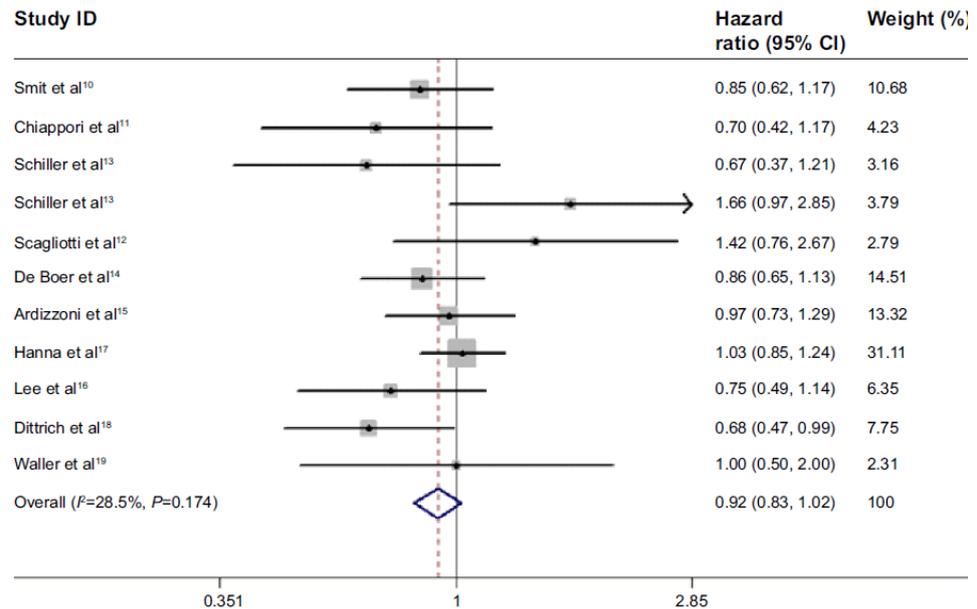


Figure 2 Forest plot of overall survival in patients treated with pemetrexed-based doublet therapy and pemetrexed alone.  
Abbreviation: CI, confidence interval.

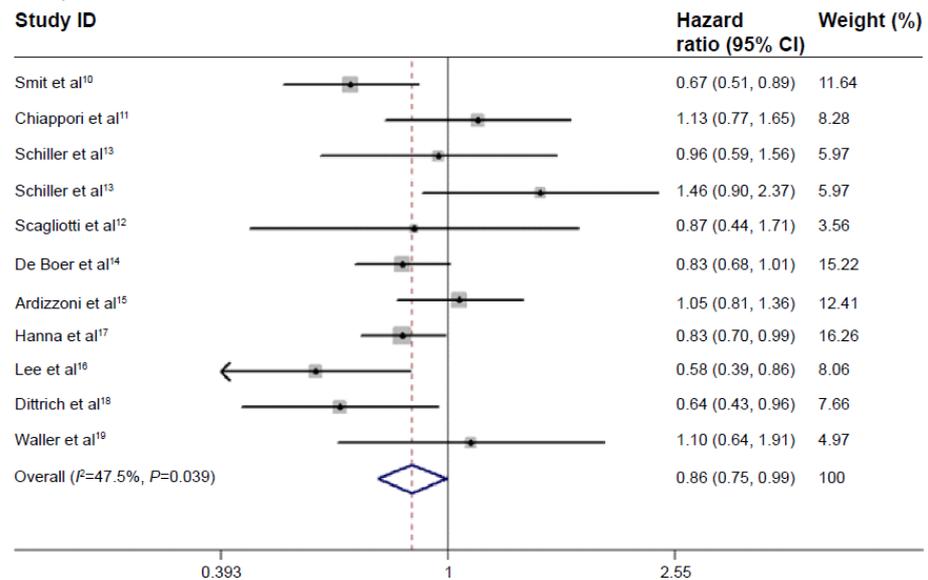
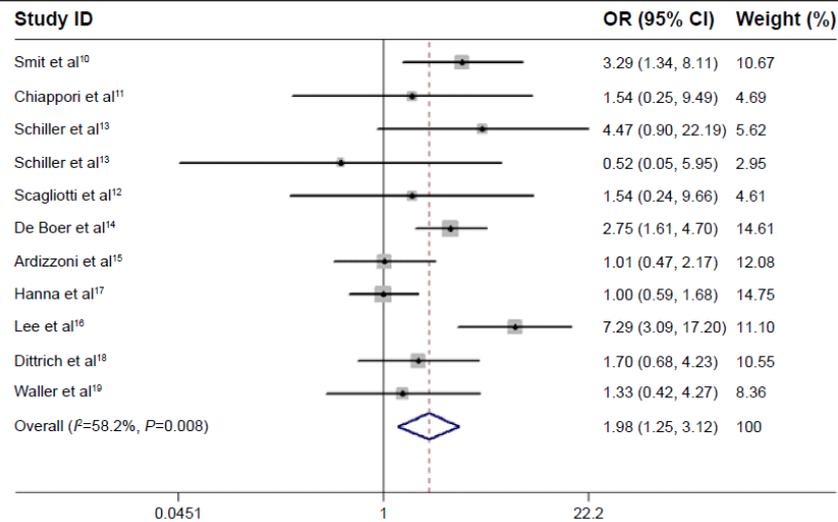


Figure 3 Forest plot of progression-free survival in patients treated with pemetrexed-based doublet therapy and pemetrexed alone.  
Note: Weights are from random effects analysis.  
Abbreviation: CI, confidence interval.

**ORR**



**Figure 4** Forest plot of objective response rate in patients treated with pemetrexed-based doublet therapy and pemetrexed alone.  
**Note:** Weights are from random effects analysis.  
**Abbreviations:** OR, odds ratio; CI, confidence interval.

## UE

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

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

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

## Subgruppen

**Table 2** Pooled and subgroup analysis of OS and PFS

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

**Notes:** <sup>a</sup>Patients all had a nonsquamous histology. The figures in bold indicate the pooled HR was significantly different between pemetrexed-based doublet therapy and pemetrexed alone.

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

## Kein Publikationsbias identifiziert

- 4. Fazit:** A total of 2,519 patients from ten randomized controlled trials were included. Compared to pemetrexed alone, PFS and ORR significantly improved in the pemetrexed-based doublet group (HR, 0.86; 95% CI [confidence interval], 0.75–0.99;  $P=0.038$ ; and OR, 1.98; 95% CI, 1.25–3.12;  $P=0.003$ , respectively). However, no statistically significant differences in OS were observed between groups (HR, 0.92; 95% CI, 0.83–1.02;  $P=0.132$ ). In addition, subgroup analyses indicated that improved OS was only observed in nonsquamous NSCLC patients who received the combination of pemetrexed and erlotinib. An increasing incidence of grade 3 neutropenia and thrombocytopenia was observed in the pemetrexed-based doublet group. Among patients with advanced NSCLC, pemetrexed-based doublet treatment tended to be associated with improved PFS, ORR, and increased toxicity, but not OS.

<p><b>Sheng J et al., 2015 [69].</b> The Efficacy of Combining Antiangiogenic Agents with Chemotherapy for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Failed First-Line Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> The purpose of this study was to assess the advantage of antiangiogenic therapy plus standard treatment versus standard treatment alone for this population of patients.</p>
	<p><b>2. Methodik</b> Population: Adult (18 years) patients with histologically or cytologically confirmed stage IIIB/IV NSCLC (all histologies)</p> <p>Intervention: angiogenesis inhibitors plus a present standard single agent chemotherapy (pemetrexed, docetaxel or erlotinib) as salvage cure for patients progressing after first-line treatment (defined as agent blocking angiogenic pathways mediated by vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR). Oral small-molecule TKIs or monoclonal antibodies were classified as two types of angiogenesis inhibitors)</p> <p>Komparator: the corresponding cytotoxic agent</p> <p>Endpunkte: at least reported → PFS, OS, ORR and DCR</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): In October 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 phase II/III RCTs which involved a total of 8358 participants were included.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The data collection and assessment of methodological quality followed the QUORUM and the Cochrane Collaboration guidelines. I<sup>2</sup> for heterogeneity</p>
	<p><b>3. Ergebnisdarstellung</b> <u>Qualität der Studien:</u> For most studies included in this meta-analyses, low risk of bias existed for all key domains, including sequence generation, allocation concealment, blinding of participants or outcome assessment, incomplete outcome data, selective outcome reporting and other sources of bias. No high risk of bias was detected among the thirteen RCTs.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall, there was significant improvement in OS (HR 0.94, 95%CI: 0.89-0.99, p=0.03), PFS (HR 0.80, 95%CI: 0.76-0.84, p&lt;0.00001), ORR (RR 1.75, 95%CI: 1.55-1.98, p&lt;0.00001) and DCR (RR 1.23, 95%CI: 1.18-1.28, p&lt;0.00001) in the group with antiangiogenic therapy plus standard treatment versus the group with standard treatment alone.</li> <li>• Subgroup analysis showed that OS benefit was presented only in patients treated with docetaxel plus antiangiogenic agents (HR 0.92, 95%CI: 0.86-0.99, p=0.02) and patients with nonsquamous NSCLC (HR for OS 0.92, 95%CI: 0.86-0.99, p=0.02).</li> </ul>
	<p><b>4. Fazit der Autoren:</b> <i>In conclusion, our study revealed that adding antiangiogenic agents to standard treatments could provide clinical benefits to NSCLC patient who failed their first-line therapy. Furthermore, proper selection of the standard treatment regimens and patient population by tumor histology is substantial for future studies and clinical application of antiangiogenic therapy.</i></p> <p><b>5. Kommentar zum Review</b></p>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>clinical heterogeneity due to the involvement of various standard treatment regimens and antiangiogenic agents.</li> <li>for certain subgroup analysis, publication bias existed due to unclear reasons.</li> </ul>																																																																																																																																																																																																																			
<p><b>Qi WX et al., 2015 [66].</b> Anti-epidermal-growth-factor-receptor agents and complete responses in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 17 phase III randomized controlled trials</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> We meta-analyze the incidence of complete response (CR) in advanced NSCLC patients treated with anti-EGFR agents and controls in randomized controlled trials (RCTs)..</p> <p><b>2. Methodik</b> <b>Population:</b> advanced NSCLC <b>Interventionen und Komparatoren:</b> anti-EGFR agents (erlotinib, gefitinib, and cetuximab) vs. other treatments (k.A.; siehe Ergebnisteil) <b>Endpunkte:</b> CR <b>Suchzeitraum:</b> bis 2013 <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 25 (4467); RCT <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Jadad Score <b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Chi-Quadrat, I<sup>2</sup></p> <p><b>3 Ergebnisdarstellung</b> <u>Qualität der Studien:</u> Jadad's score was three for nine studies and five for eight studies</p> <p>Table 2. Incidence and odds ratio of CR with anti-EGFR agents based on prespecified subgroups. <span style="float: right;">Ersetzen durch</span></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Groups</th> <th rowspan="2">Studies, n</th> <th colspan="2">No. of CR/total patients, n</th> <th colspan="2">Incidence of CR, % (95% CI)</th> <th rowspan="2">OR (95% CI)</th> <th rowspan="2">p Value</th> <th rowspan="2">P value for group difference</th> </tr> <tr> <th>EGFR-targeted agents</th> <th>Control</th> <th>EGFR-targeted agents</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall</td> <td>17</td> <td>66/6803</td> <td>18/5365</td> <td>1.1 (0.7–1.7)</td> <td>0.6 (0.4–0.9)</td> <td>2.12 (1.28–3.49)</td> <td>0.003</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Anti-EGFR agents</td> <td>6</td> <td>40/3227</td> <td>9/2031</td> <td>1.9 (1.4–2.6)</td> <td>0.7 (0.4–1.3)</td> <td>2.18 (1.07–4.47)</td> <td>0.033</td> <td>0.32</td> </tr> <tr> <td>  Gefitinib</td> <td>9</td> <td>17/2694</td> <td>2/2446</td> <td>0.9 (0.6–1.5)</td> <td>0.3 (0.1–0.6)</td> <td>4.09 (1.38–12.14)</td> <td>0.011</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Cetuximab</td> <td>2</td> <td>9/882</td> <td>7/888</td> <td>1.4 (0.8–2.7)</td> <td>0.9 (0.4–1.8)</td> <td>1.33 (0.49–3.57)</td> <td>0.58</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Treatment line</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  <b>First line</b></td> <td><b>12</b></td> <td><b>58/4432</b></td> <td><b>17/3678</b></td> <td><b>1.5 (1.0–2.3)</b></td> <td><b>0.7 (0.5–1.1)</b></td> <td><b>2.11 (1.22–3.63)</b></td> <td><b>0.007</b></td> <td><b>0.65</b></td> </tr> <tr> <td>  <b>Second line</b></td> <td><b>5</b></td> <td><b>8/2371</b></td> <td><b>1/1687</b></td> <td><b>0.5 (0.3–0.9)</b></td> <td><b>0.2 (0.1–0.6)</b></td> <td><b>3.06 (0.65–14.36)</b></td> <td><b>0.15</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rate of female in arms<sup>a</sup></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  &lt;50%</td> <td>11</td> <td>52/5558</td> <td>16/4126</td> <td>0.9 (0.6–1.6)</td> <td>0.6 (0.4–1.0)</td> <td>1.97 (1.12–3.45)</td> <td>0.019</td> <td>0.45</td> </tr> <tr> <td>  ≥50%</td> <td>5</td> <td>14/1049</td> <td>2/1026</td> <td>1.8 (0.8–4.2)</td> <td>0.4 (0.1–1.2)</td> <td>3.77 (1.09–13.06)</td> <td>0.036</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rate of adenocarcinoma in arms</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  &lt;50%</td> <td>5</td> <td>24/2782</td> <td>10/1936</td> <td>1.0 (0.5–1.9)</td> <td>0.7 (0.3–1.5)</td> <td>1.60 (0.77–3.30)</td> <td>0.21</td> <td>0.23</td> </tr> <tr> <td>  ≥50%</td> <td>12</td> <td>42/4021</td> <td>8/3429</td> <td>1.2 (0.7–2.1)</td> <td>0.4 (0.2–0.8)</td> <td>3.00 (1.46–6.18)</td> <td>0.003</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rate of Asian patients in arms</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  &lt;50%</td> <td>12</td> <td>51/5612</td> <td>15/4196</td> <td>0.9 (0.5–1.6)</td> <td>0.6 (0.4–1.0)</td> <td>1.98 (1.12–3.49)</td> <td>0.019</td> <td>0.41</td> </tr> <tr> <td>  ≥50%</td> <td>5</td> <td>15/1191</td> <td>3/1169</td> <td>1.6 (0.7–3.6)</td> <td>0.4 (0.2–1.1)</td> <td>3.41 (1.06–10.97)</td> <td>0.04</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rate of non-smokers in arms<sup>b</sup></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  &lt;50%</td> <td>9</td> <td>20/4142</td> <td>8/3435</td> <td>0.6 (0.3–1.1)</td> <td>0.4 (0.2–0.8)</td> <td>1.87 (0.84–4.16)</td> <td>0.13</td> <td>0.61</td> </tr> <tr> <td>  ≥50%</td> <td>6</td> <td>17/1275</td> <td>3/1251</td> <td>1.7 (0.9–3.4)</td> <td>0.4 (0.2–1.1)</td> <td>3.58 (1.20–10.66)</td> <td>0.022</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rate of EGFR mutation in arms</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  100%</td> <td>3</td> <td>9/281</td> <td>0/268</td> <td>3.3 (1.7–6.3)</td> <td>0</td> <td>6.47 (1.14–36.62)</td> <td>0.035</td> <td>0.20</td> </tr> <tr> <td>  &lt;50% or unknown</td> <td>14</td> <td>57/6522</td> <td>18/5097</td> <td>0.9 (0.6–1.4)</td> <td>0.6 (0.4–0.9)</td> <td>1.98 (1.16–3.38)</td> <td>0.013</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>CR, complete response; OR, odds ratio. <sup>a</sup>One RCT did not reported the percentage of female patients in groups. <sup>b</sup>Two RCTs did not reported the percentage of non-smoking patients in groups.</p> <p><b>4. Fazit der Autoren</b> Although CR is a rare event in advanced NSCLC, the use of EGFR-targeted agents significantly increase the odds ratio of obtaining a complete response when compared to controls, especially for patients with EGFR mutations. Further studies are needed to investigate whether the increase of CR with anti-EGFR therapy would be translated into survival benefits.</p>	Groups	Studies, n	No. of CR/total patients, n		Incidence of CR, % (95% CI)		OR (95% CI)	p Value	P value for group difference	EGFR-targeted agents	Control	EGFR-targeted agents	Control	Overall	17	66/6803	18/5365	1.1 (0.7–1.7)	0.6 (0.4–0.9)	2.12 (1.28–3.49)	0.003	NA	Anti-EGFR agents	6	40/3227	9/2031	1.9 (1.4–2.6)	0.7 (0.4–1.3)	2.18 (1.07–4.47)	0.033	0.32	Gefitinib	9	17/2694	2/2446	0.9 (0.6–1.5)	0.3 (0.1–0.6)	4.09 (1.38–12.14)	0.011		Cetuximab	2	9/882	7/888	1.4 (0.8–2.7)	0.9 (0.4–1.8)	1.33 (0.49–3.57)	0.58		<b>Treatment line</b>									<b>First line</b>	<b>12</b>	<b>58/4432</b>	<b>17/3678</b>	<b>1.5 (1.0–2.3)</b>	<b>0.7 (0.5–1.1)</b>	<b>2.11 (1.22–3.63)</b>	<b>0.007</b>	<b>0.65</b>	<b>Second line</b>	<b>5</b>	<b>8/2371</b>	<b>1/1687</b>	<b>0.5 (0.3–0.9)</b>	<b>0.2 (0.1–0.6)</b>	<b>3.06 (0.65–14.36)</b>	<b>0.15</b>		Rate of female in arms <sup>a</sup>									<50%	11	52/5558	16/4126	0.9 (0.6–1.6)	0.6 (0.4–1.0)	1.97 (1.12–3.45)	0.019	0.45	≥50%	5	14/1049	2/1026	1.8 (0.8–4.2)	0.4 (0.1–1.2)	3.77 (1.09–13.06)	0.036		Rate of adenocarcinoma in arms									<50%	5	24/2782	10/1936	1.0 (0.5–1.9)	0.7 (0.3–1.5)	1.60 (0.77–3.30)	0.21	0.23	≥50%	12	42/4021	8/3429	1.2 (0.7–2.1)	0.4 (0.2–0.8)	3.00 (1.46–6.18)	0.003		Rate of Asian patients in arms									<50%	12	51/5612	15/4196	0.9 (0.5–1.6)	0.6 (0.4–1.0)	1.98 (1.12–3.49)	0.019	0.41	≥50%	5	15/1191	3/1169	1.6 (0.7–3.6)	0.4 (0.2–1.1)	3.41 (1.06–10.97)	0.04		Rate of non-smokers in arms <sup>b</sup>									<50%	9	20/4142	8/3435	0.6 (0.3–1.1)	0.4 (0.2–0.8)	1.87 (0.84–4.16)	0.13	0.61	≥50%	6	17/1275	3/1251	1.7 (0.9–3.4)	0.4 (0.2–1.1)	3.58 (1.20–10.66)	0.022		Rate of EGFR mutation in arms									100%	3	9/281	0/268	3.3 (1.7–6.3)	0	6.47 (1.14–36.62)	0.035	0.20	<50% or unknown	14	57/6522	18/5097	0.9 (0.6–1.4)	0.6 (0.4–0.9)	1.98 (1.16–3.38)	0.013	
Groups	Studies, n			No. of CR/total patients, n		Incidence of CR, % (95% CI)					OR (95% CI)	p Value	P value for group difference																																																																																																																																																																																																							
		EGFR-targeted agents	Control	EGFR-targeted agents	Control																																																																																																																																																																																																															
Overall	17	66/6803	18/5365	1.1 (0.7–1.7)	0.6 (0.4–0.9)	2.12 (1.28–3.49)	0.003	NA																																																																																																																																																																																																												
Anti-EGFR agents	6	40/3227	9/2031	1.9 (1.4–2.6)	0.7 (0.4–1.3)	2.18 (1.07–4.47)	0.033	0.32																																																																																																																																																																																																												
Gefitinib	9	17/2694	2/2446	0.9 (0.6–1.5)	0.3 (0.1–0.6)	4.09 (1.38–12.14)	0.011																																																																																																																																																																																																													
Cetuximab	2	9/882	7/888	1.4 (0.8–2.7)	0.9 (0.4–1.8)	1.33 (0.49–3.57)	0.58																																																																																																																																																																																																													
<b>Treatment line</b>																																																																																																																																																																																																																				
<b>First line</b>	<b>12</b>	<b>58/4432</b>	<b>17/3678</b>	<b>1.5 (1.0–2.3)</b>	<b>0.7 (0.5–1.1)</b>	<b>2.11 (1.22–3.63)</b>	<b>0.007</b>	<b>0.65</b>																																																																																																																																																																																																												
<b>Second line</b>	<b>5</b>	<b>8/2371</b>	<b>1/1687</b>	<b>0.5 (0.3–0.9)</b>	<b>0.2 (0.1–0.6)</b>	<b>3.06 (0.65–14.36)</b>	<b>0.15</b>																																																																																																																																																																																																													
Rate of female in arms <sup>a</sup>																																																																																																																																																																																																																				
<50%	11	52/5558	16/4126	0.9 (0.6–1.6)	0.6 (0.4–1.0)	1.97 (1.12–3.45)	0.019	0.45																																																																																																																																																																																																												
≥50%	5	14/1049	2/1026	1.8 (0.8–4.2)	0.4 (0.1–1.2)	3.77 (1.09–13.06)	0.036																																																																																																																																																																																																													
Rate of adenocarcinoma in arms																																																																																																																																																																																																																				
<50%	5	24/2782	10/1936	1.0 (0.5–1.9)	0.7 (0.3–1.5)	1.60 (0.77–3.30)	0.21	0.23																																																																																																																																																																																																												
≥50%	12	42/4021	8/3429	1.2 (0.7–2.1)	0.4 (0.2–0.8)	3.00 (1.46–6.18)	0.003																																																																																																																																																																																																													
Rate of Asian patients in arms																																																																																																																																																																																																																				
<50%	12	51/5612	15/4196	0.9 (0.5–1.6)	0.6 (0.4–1.0)	1.98 (1.12–3.49)	0.019	0.41																																																																																																																																																																																																												
≥50%	5	15/1191	3/1169	1.6 (0.7–3.6)	0.4 (0.2–1.1)	3.41 (1.06–10.97)	0.04																																																																																																																																																																																																													
Rate of non-smokers in arms <sup>b</sup>																																																																																																																																																																																																																				
<50%	9	20/4142	8/3435	0.6 (0.3–1.1)	0.4 (0.2–0.8)	1.87 (0.84–4.16)	0.13	0.61																																																																																																																																																																																																												
≥50%	6	17/1275	3/1251	1.7 (0.9–3.4)	0.4 (0.2–1.1)	3.58 (1.20–10.66)	0.022																																																																																																																																																																																																													
Rate of EGFR mutation in arms																																																																																																																																																																																																																				
100%	3	9/281	0/268	3.3 (1.7–6.3)	0	6.47 (1.14–36.62)	0.035	0.20																																																																																																																																																																																																												
<50% or unknown	14	57/6522	18/5097	0.9 (0.6–1.4)	0.6 (0.4–0.9)	1.98 (1.16–3.38)	0.013																																																																																																																																																																																																													

<p><b>Shi L et al., 2014 [73].</b> Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical trials</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> We performed a systematic review and meta-analysis to determine the incidence and the relative risk (RR) associated with the use of gefitinib and erlotinib.</p>
	<p><b>2. Methodik</b>  <b>Population:</b> Patients with advanced NSCLC, assigned to treatment with gefitinib or erlotinib  <b>Intervention:</b> Gefitinib oder Erlotinib  <b>Komparator:</b> Platinbasierte Chemotherapie, Pemetrexed, Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin oder Placebo  <b>Endpunkte:</b> Overall incidence of interstitial lung disease (ILD)  <b>Suchzeitraum:</b> Januar 2000 bis Oktober 2012  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 29 RCTs/15 618  <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Jadad Score  <b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> wurden durchgeführt</p>
	<p><b>3. Ergebnisdarstellung</b>  The overall incidence for all-grade ILD events was 1.2% (95% CI, 0.9–1.6%) among patients receiving gefitinib and erlotinib, with a mortality of 22.8% (95% CI, 14.6–31.0%). Compared with controls, the RR of all-grade ILD events associated with gefitinib and erlotinib was 1.53 (95% CI, 1.13–2.08; P = 0.006) using a fixed effects model. The RR of fatal ILD events associated with EGFR TKIs treatment was 1.96 (95% CI, 1.03–3.72, P = 0.041) compared with control patients. The analysis was also stratified for drug type, study location, treatment arm, and treatment line, but no significant differences in RRs were observed.</p>
	<p><b>4. Fazit der Autoren</b>  Treatment with EGFR TKIs gefitinib and erlotinib is associated with a significant increase in the risk of developing both all-grade and fatal ILD events in advanced NSCLC.  <b>Limits:</b>  The National Cancer Institute’s common toxicity criteria grading system for ILD has its own limitations. No term specific for ILD is listed in NCI CTCAE v2.0 or v3.0. Also, the majority of trials included in this analysis reported ILD events in combined grades (all-grade, or high-grade), we cannot distinguish cases in each grade.  ILD is not a single disease, but encompasses many different pathological diseases. There were no uniform diagnostic criteria of ILD in various studies, also, the trials included in the analysis were performed at various centers, and the ability to detect ILD events might vary among these institutions, which could result in a bias of reported incidence rates.  The incidence of ILD events showed significant heterogeneity among the included studies. This might reflect differences in trial designs, sample sizes, concomitant chemotherapy, and many other factors among these studies. Despite these differences, the RRs reported by all of these studies showed remarkable homogeneity. In addition, calculation using the random-effects model for overall incidence estimation might minimize the problem.  The study might have a potential observation time bias because EGFR TKIs groups might have longer follow-up time than controls owing to the prolonged PFS that is often associated with the use of EGFR TKIs. However, most ILD events did not occur evenly over time, but in the early phase (first 4 weeks) of EGFR TKIs treatment.</p>

	<p>This is a meta-analysis at the study level, data were abstracted from published clinical trial results, and individual patient information was not available. Therefore, subgroup analyses according to possible risk factors for the development of ILD, including preexisting pulmonary fibrosis, age, performance status, gender, smoking history, lung cancer histology, and the mutational status of EGFR, are not possible in this analysis.</p>																																																																																																																																																															
<p><b>Lee JK, et al. 2014 [57].</b> Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> Current guidelines recommend both epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and cytotoxic chemotherapy drugs as standard treatment options for patients with wild-type (WT) EGFR who were previously treated for non-small cell lung cancer (NSCLC). However, it is not clear that EGFR TKIs are as efficacious as chemotherapy in patients with WT EGFR.</p> <p><b>2. Methodik</b> <b>Population:</b> Patients with advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV) <b>Intervention:</b> first-generation EGFR TKI (erlotinib and gefitinib), alle Therapielinien <b>Komparator:</b> chemotherapy <b>Endpunkte:</b> OS, OR, PFS <b>Suchzeitraum:</b> bis 12/2013 <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 11/1 605 <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Risk of bias assessment <b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> I<sup>2</sup></p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 trials in first-line settings, 4 in second-line, 3 in second- or later-line settings</li> <li>• all 11 trials open-labeled</li> </ul> <table border="1" data-bbox="419 1238 1412 1861"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Source</th> <th rowspan="2">Line of Treatment</th> <th rowspan="2">Experimental Drugs</th> <th rowspan="2">Dominant Ethnicity, No. (%)</th> <th rowspan="2">Age, Median (Range), y</th> <th rowspan="2">Adeno-carcinoma, No. (%)</th> <th rowspan="2">EGFR Mutation Analysis</th> <th colspan="4">No. of Patients</th> <th rowspan="2">Follow-up Duration, Median (Range), mo</th> </tr> <tr> <th colspan="2">TKI Group</th> <th colspan="2">Control Group</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th>EGFR WT<sup>a</sup></th> <th>Total<sup>b</sup></th> <th>EGFR WT<sup>a</sup></th> <th>Total<sup>b</sup></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>INTEREST,<sup>12,27</sup> 2008 and 2010</td> <td>Second or later</td> <td>Gefitinib vs Docetaxel</td> <td>White 1090 (74.4)</td> <td>61 (20-84)</td> <td>830 (56.6)</td> <td>Direct sequencing</td> <td>106</td> <td>733</td> <td>123</td> <td>733</td> <td>7.6 (NR)</td> </tr> <tr> <td>IPASS,<sup>5,28</sup> 2009 and 2011</td> <td>First</td> <td>Gefitinib vs paclitaxel + carboplatin</td> <td>Asian 1214 (99.8)</td> <td>57 (24-84)</td> <td>1214 (99.8)</td> <td>ARMS</td> <td>91</td> <td>609</td> <td>85</td> <td>608</td> <td>17.0 (NR)</td> </tr> <tr> <td>ML20322,<sup>29</sup> 2012</td> <td>First</td> <td>Erlotinib vs vinorelbine (oral)</td> <td>Asian (100)</td> <td>77 (70-90)</td> <td>73 (64.6)</td> <td>Direct sequencing</td> <td>21</td> <td>57</td> <td>15</td> <td>56</td> <td>13.0 (NR)</td> </tr> <tr> <td>TITAN,<sup>13</sup> 2012</td> <td>Second</td> <td>Erlotinib vs docetaxel or pemetrexed</td> <td>White 362 (85.4)</td> <td>59 (22-80)</td> <td>210 (49.5)</td> <td>Direct sequencing</td> <td>75</td> <td>203</td> <td>74</td> <td>221</td> <td>27.9 vs 24.8<sup>c</sup> (0.0-50.3)</td> </tr> <tr> <td>First-SIGNAL,<sup>30</sup> 2012</td> <td>First</td> <td>Gefitinib vs gemcitabine + cisplatin</td> <td>Asian (100)</td> <td>57 (19-74)</td> <td>313 (100)</td> <td>Direct sequencing</td> <td>27</td> <td>159</td> <td>27</td> <td>154</td> <td>35.0 (19.3-49.4)</td> </tr> <tr> <td>TORCH,<sup>14</sup> 2012</td> <td>First</td> <td>Erlotinib vs gemcitabine + cisplatin</td> <td>Non-Asian 736 (96.8)</td> <td>62 (27-81)</td> <td>422 (55.5)</td> <td>Direct sequencing + fragment analysis + MS</td> <td>119</td> <td>380</td> <td>117</td> <td>380</td> <td>24.3 (NR)</td> </tr> <tr> <td>KCSG-LU08-01,<sup>31</sup> 2012</td> <td>Second</td> <td>Gefitinib vs pemetrexed</td> <td>Asian (NR)</td> <td>NR (30-78)</td> <td>141 (100)</td> <td>Direct sequencing</td> <td>18</td> <td>71</td> <td>20</td> <td>70</td> <td>15.9 (NR)</td> </tr> <tr> <td>CT/06.05,<sup>32</sup> 2013</td> <td>Second or third</td> <td>Erlotinib vs pemetrexed</td> <td>White (NR)</td> <td>66 (37-86)</td> <td>257<sup>d</sup> (77.4)</td> <td>Direct sequencing</td> <td>55<sup>e</sup></td> <td>179</td> <td>57<sup>e</sup></td> <td>178</td> <td>29.0 vs 27.3<sup>c</sup> (NR)</td> </tr> <tr> <td>TAILOR,<sup>15</sup> 2013</td> <td>Second</td> <td>Erlotinib vs docetaxel</td> <td>White 217 (99.1)</td> <td>67 (35-83)</td> <td>155 (70.8)</td> <td>Direct sequencing + fragment analysis</td> <td>109</td> <td>112</td> <td>110</td> <td>110</td> <td>33.0 (NR)</td> </tr> <tr> <td>DELTA,<sup>33</sup> 2013</td> <td>Second or third</td> <td>Erlotinib vs docetaxel</td> <td>Asian (NR)</td> <td>67 (31-85)</td> <td>207 (68.8)</td> <td>Highly sensitive PCR-based method<sup>43</sup></td> <td>109</td> <td>150</td> <td>90</td> <td>151</td> <td>(NR)</td> </tr> <tr> <td>CTONG-0806,<sup>34</sup> 2013</td> <td>Second</td> <td>Gefitinib vs pemetrexed</td> <td>Asian (NR)</td> <td>57 (24-78)</td> <td>151 (96.2)</td> <td>Direct sequencing</td> <td>81</td> <td>81</td> <td>76</td> <td>76</td> <td>(NR)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: ARMS, amplification-refractory mutation system; EGFR, epidermal growth factor receptor; MS, mass spectrometry; NR, not reported; PCR, polymerase chain reaction; TKI, tyrosine kinase inhibitors; WT, wild type.</p> <p><sup>a</sup> Numbers used in the analyses of progression-free survival. <sup>b</sup> Numbers of randomized patients. <sup>c</sup> TKI group vs chemotherapy group. <sup>d</sup> Number of nonsquamous histology (number of adenocarcinoma was not available). <sup>e</sup> Numbers used in the analyses of time to progression.</p> <p><b>PFS</b></p>	Source	Line of Treatment	Experimental Drugs	Dominant Ethnicity, No. (%)	Age, Median (Range), y	Adeno-carcinoma, No. (%)	EGFR Mutation Analysis	No. of Patients				Follow-up Duration, Median (Range), mo	TKI Group		Control Group								EGFR WT <sup>a</sup>	Total <sup>b</sup>	EGFR WT <sup>a</sup>	Total <sup>b</sup>		INTEREST, <sup>12,27</sup> 2008 and 2010	Second or later	Gefitinib vs Docetaxel	White 1090 (74.4)	61 (20-84)	830 (56.6)	Direct sequencing	106	733	123	733	7.6 (NR)	IPASS, <sup>5,28</sup> 2009 and 2011	First	Gefitinib vs paclitaxel + carboplatin	Asian 1214 (99.8)	57 (24-84)	1214 (99.8)	ARMS	91	609	85	608	17.0 (NR)	ML20322, <sup>29</sup> 2012	First	Erlotinib vs vinorelbine (oral)	Asian (100)	77 (70-90)	73 (64.6)	Direct sequencing	21	57	15	56	13.0 (NR)	TITAN, <sup>13</sup> 2012	Second	Erlotinib vs docetaxel or pemetrexed	White 362 (85.4)	59 (22-80)	210 (49.5)	Direct sequencing	75	203	74	221	27.9 vs 24.8 <sup>c</sup> (0.0-50.3)	First-SIGNAL, <sup>30</sup> 2012	First	Gefitinib vs gemcitabine + cisplatin	Asian (100)	57 (19-74)	313 (100)	Direct sequencing	27	159	27	154	35.0 (19.3-49.4)	TORCH, <sup>14</sup> 2012	First	Erlotinib vs gemcitabine + cisplatin	Non-Asian 736 (96.8)	62 (27-81)	422 (55.5)	Direct sequencing + fragment analysis + MS	119	380	117	380	24.3 (NR)	KCSG-LU08-01, <sup>31</sup> 2012	Second	Gefitinib vs pemetrexed	Asian (NR)	NR (30-78)	141 (100)	Direct sequencing	18	71	20	70	15.9 (NR)	CT/06.05, <sup>32</sup> 2013	Second or third	Erlotinib vs pemetrexed	White (NR)	66 (37-86)	257 <sup>d</sup> (77.4)	Direct sequencing	55 <sup>e</sup>	179	57 <sup>e</sup>	178	29.0 vs 27.3 <sup>c</sup> (NR)	TAILOR, <sup>15</sup> 2013	Second	Erlotinib vs docetaxel	White 217 (99.1)	67 (35-83)	155 (70.8)	Direct sequencing + fragment analysis	109	112	110	110	33.0 (NR)	DELTA, <sup>33</sup> 2013	Second or third	Erlotinib vs docetaxel	Asian (NR)	67 (31-85)	207 (68.8)	Highly sensitive PCR-based method <sup>43</sup>	109	150	90	151	(NR)	CTONG-0806, <sup>34</sup> 2013	Second	Gefitinib vs pemetrexed	Asian (NR)	57 (24-78)	151 (96.2)	Direct sequencing	81	81	76	76	(NR)
Source	Line of Treatment								Experimental Drugs	Dominant Ethnicity, No. (%)	Age, Median (Range), y	Adeno-carcinoma, No. (%)		EGFR Mutation Analysis	No. of Patients				Follow-up Duration, Median (Range), mo																																																																																																																																													
		TKI Group		Control Group																																																																																																																																																												
						EGFR WT <sup>a</sup>	Total <sup>b</sup>	EGFR WT <sup>a</sup>	Total <sup>b</sup>																																																																																																																																																							
INTEREST, <sup>12,27</sup> 2008 and 2010	Second or later	Gefitinib vs Docetaxel	White 1090 (74.4)	61 (20-84)	830 (56.6)	Direct sequencing	106	733	123	733	7.6 (NR)																																																																																																																																																					
IPASS, <sup>5,28</sup> 2009 and 2011	First	Gefitinib vs paclitaxel + carboplatin	Asian 1214 (99.8)	57 (24-84)	1214 (99.8)	ARMS	91	609	85	608	17.0 (NR)																																																																																																																																																					
ML20322, <sup>29</sup> 2012	First	Erlotinib vs vinorelbine (oral)	Asian (100)	77 (70-90)	73 (64.6)	Direct sequencing	21	57	15	56	13.0 (NR)																																																																																																																																																					
TITAN, <sup>13</sup> 2012	Second	Erlotinib vs docetaxel or pemetrexed	White 362 (85.4)	59 (22-80)	210 (49.5)	Direct sequencing	75	203	74	221	27.9 vs 24.8 <sup>c</sup> (0.0-50.3)																																																																																																																																																					
First-SIGNAL, <sup>30</sup> 2012	First	Gefitinib vs gemcitabine + cisplatin	Asian (100)	57 (19-74)	313 (100)	Direct sequencing	27	159	27	154	35.0 (19.3-49.4)																																																																																																																																																					
TORCH, <sup>14</sup> 2012	First	Erlotinib vs gemcitabine + cisplatin	Non-Asian 736 (96.8)	62 (27-81)	422 (55.5)	Direct sequencing + fragment analysis + MS	119	380	117	380	24.3 (NR)																																																																																																																																																					
KCSG-LU08-01, <sup>31</sup> 2012	Second	Gefitinib vs pemetrexed	Asian (NR)	NR (30-78)	141 (100)	Direct sequencing	18	71	20	70	15.9 (NR)																																																																																																																																																					
CT/06.05, <sup>32</sup> 2013	Second or third	Erlotinib vs pemetrexed	White (NR)	66 (37-86)	257 <sup>d</sup> (77.4)	Direct sequencing	55 <sup>e</sup>	179	57 <sup>e</sup>	178	29.0 vs 27.3 <sup>c</sup> (NR)																																																																																																																																																					
TAILOR, <sup>15</sup> 2013	Second	Erlotinib vs docetaxel	White 217 (99.1)	67 (35-83)	155 (70.8)	Direct sequencing + fragment analysis	109	112	110	110	33.0 (NR)																																																																																																																																																					
DELTA, <sup>33</sup> 2013	Second or third	Erlotinib vs docetaxel	Asian (NR)	67 (31-85)	207 (68.8)	Highly sensitive PCR-based method <sup>43</sup>	109	150	90	151	(NR)																																																																																																																																																					
CTONG-0806, <sup>34</sup> 2013	Second	Gefitinib vs pemetrexed	Asian (NR)	57 (24-78)	151 (96.2)	Direct sequencing	81	81	76	76	(NR)																																																																																																																																																					

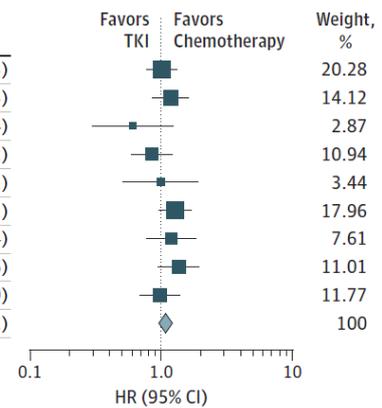
- significantly longer PFS with chemotherapy than with TKI in the patients with WT *EGFR* (HR, 1.41; 95% CI, 1.10-1.81); significant statistical heterogeneity noted ( $I^2 = 79.1\%$ )

### OS

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

#### B Overall survival

Source	No. of Patients With WT <i>EGFR</i>		HR (95% CI)
	TKI	Chemotherapy	
INTEREST, <sup>12,27</sup> 2008 and 2010	119	134	1.02 (0.78-1.33)
IPASS, <sup>5,28</sup> 2009 and 2011	91	85	1.18 (0.86-1.63)
ML20322, <sup>29</sup> 2012	21	15	0.62 (0.30-1.24)
TITAN, <sup>13</sup> 2012	75	74	0.85 (0.59-1.22)
First-SIGNAL, <sup>30</sup> 2012	27	27	1.00 (0.52-1.91)
TORCH, <sup>14</sup> 2012	119	117	1.29 (0.97-1.71)
CT/06.05, <sup>32</sup> 2013	55	57	1.19 (0.77-1.84)
TAILOR, <sup>15</sup> 2013	109	110	1.28 (0.95-1.96)
DELTA, <sup>33</sup> 2013	109	90	0.98 (0.69-1.39)
Overall: $I^2 = 0\%$ ; $P = .496$	725	709	1.08 (0.96-1.22)



### Subgruppen

Subgroup	No. of Trials	No. of Patients With WT <i>EGFR</i>		Progression-Free Survival, HR (95% CI)
		TKI	Chemotherapy	
<b>Line of treatment</b>				
First <sup>5,14,28-30</sup>	4	258	244	1.53 (0.87-2.69)
Second or later <sup>12,13,15,27,31-34</sup>	6	498	493	1.34 (1.09-1.65)
Subgroup difference: $P = .58$				
<b>Experimental drug</b>				
Erlotinib <sup>13-15,29,32,33</sup>	5	433	406	1.33 (0.97-1.81)
Gefitinib <sup>5,12,27,28,30,31,34</sup>	5	323	331	1.49 (0.95-2.33)
Subgroup difference: $P = .67$				
<b>Ethnicity</b>				
Asian-dominant <sup>5,28-31,33,34</sup>	6	347	313	1.30 (0.82-2.06)
White-dominant <sup>12-15,27,32</sup>	4	409	424	1.47 (1.15-1.87)
Subgroup difference: $P = .78$				
<b>EGFR mutation analysis method</b>				
Direct sequencing-only <sup>12,13,27,29-32,34</sup>	6	328	335	1.12 (0.79-1.58)
More sensitive platform <sup>5,14,15,28,33</sup>	4	428	402	1.84 (1.35-2.52)
Subgroup difference: $P = .11$				

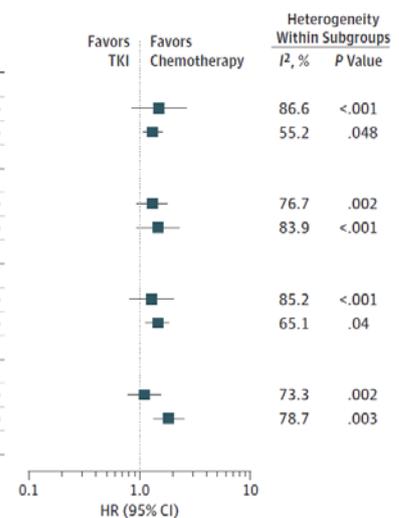


Figure 4. Subgroup Analyses for Progression-Free Survival According to the Line of Treatment (First vs Second or Later), EGFR TKI Agents, Ethnicity, and *EGFR* Mutation Analysis Methods for Patients With WT *EGFR*

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Among patients with advanced NSCLC harboring WT *EGFR*, conventional chemotherapy, compared with first-generation EGFR TKI, was associated with improvement in PFS but not overall survival.

Limitationen:

- a large number of trials had available data on the *EGFR* mutation status in only a small portion of the enrolled patients
- toxicity: not possible to perform an analysis to deal with such a concern because reports of adverse events from each subgroup were not available

#### 5. Kommentar zum Review

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertungen nach Wirkstoff <u>und</u> Therapielinie (<u>und</u> EGFR-Mutationsstatus) erfolgte nicht</li> <li>• supported in part by National Research Foundation of Korea (NRF) grants funded by the Korean government (2010-0009563, 2012-0000994).</li> <li>• Dr D.-W. Kim reports having received grants from the Korean government and personal fees from Pfizer, Lilly, and Novartis. Dr S.-H. Lee reports having received personal fees from Pfizer, Novartis, Bayer, and GlaxoSmithKline. No <i>other disclosures were reported</i>.</li> </ul>
<p><b>Li G et al., 2016 [59].</b></p> <p>The Efficacy of Single-Agent Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Biologically Selected Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 19 Randomized Controlled Trials</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To determine the efficacy of first-generation single-agent epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy in advanced non-small-cell lung cancer patients with known EGFR mutation status</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <p>Population: advanced non-small-cell lung cancer patients with known EGFR mutation status (defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV))</p> <p>Intervention: firstgeneration single-agent EGFR-TKI therapy (erlotinib or gefitinib)</p> <p>Komparator: standard chemotherapy</p> <p>Endpunkte: PFS (primary endpoint) and/or overall survival (OS)</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): to April 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 RCTs enrolling 2,016 patients with wild-type EGFR tumors and 1,034 patients with mutant EGFR tumors.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Two reviewers independently assessed the quality of selected studies using the following criteria: (1) generation of allocation concealment, (2) description of dropouts, (3) masking of randomization, intervention, and outcome assessment, and (4) intention-to-treat analysis. Each criterion was rated as 'yes', 'no', or 'unclear'.</p>

	<p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><u>Qualität der Studien:</u> All included trials were open-labeled. Random sequence generation and allocation concealment were performed adequately in most of the trials. None was blinded.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• For EGFR mutant patients, single-agent EGFR-TKI therapy improved progression-free survival (PFS) over chemotherapy: the summary hazard ratios (HRs) were 0.41 (<math>p &lt; 0.001</math>) for the first-line setting and 0.46 (<math>p = 0.02</math>) for the second-/thirdline setting.</li> <li>• For those EGFR wild-type patients, single-agent EGFR-TKI therapy did not do as well as chemotherapy in the first-line setting (HR = 1.65, <math>p = 0.03</math>) and in the second-/third-line setting (HR = 1.27, <math>p = 0.006</math>).</li> <li>• No statistically significant difference was observed in terms of overall survival (OS).</li> <li>• Using platinum-based doublet chemotherapy as a common comparator, indirect comparison showed the superior efficacy of single-agent EGFR-TKI therapy over EGFR-TKIs added to chemotherapy in PFS [HR = 1.35 (1.03, 1.77), <math>p = 0.03</math>].</li> <li>• A marginal trend towards the same direction was found in the OS analysis [HR = 1.16 (0.99, 1.35), <math>p = 0.06</math>].</li> <li>• For those EGFR wild-type tumors, single-agent EGFR-TKI therapy was inferior to EGFR-TKIs added to chemotherapy in PFS [HR = 0.38 (0.33, 0.44), <math>p &lt; 0.001</math>] and OS [HR = 0.83 (0.71, 0.97), <math>p = 0.02</math>].</li> </ul> <p><b>4. Fazit der Autoren:</b> <i>Despite these limitations, our pooled analysis contributes to a better understanding of the efficacy of singleagent EGFR-TKI therapy in patients with known EGFR mutation status. We found that for these EGFR mutant patients, single-agent EGFR-TKI therapy prolonged PFS over chemotherapy. However, single-agent EGFR-TKI therapy was inferior to chemotherapy in PFS for those EGFR wild-type patients. Single-agent EGFR-TKI therapy could improve PFS over the combination of EGFR-TKIs and chemotherapy in these EGFR mutant patients. However, EGFR-TKIs combined with chemotherapy could provide additive PFS and OS benefit over single-agent EGFR-TKI therapy in those EGFR wild-type patients.</i></p>
<p><b>Sheng J et al., 2015 [71].</b></p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>The purpose of this meta-analysis was to assess the advantage and toxicity profile of chemotherapy plus EGFR-mAbs versus chemotherapy alone for patients with NSCLC.</p>

<p>The Efficacy of Combining EGFR Monoclonal Antibody With Chemotherapy for Patients With advanced Nonsmall Cell Lung Cancer</p>	<p><b>2. Methodik</b></p> <p>Population: patients with advanced NSCLC</p> <p>Intervention: standard chemotherapy plus EGFR-mAbs,</p> <p>Komparator: chemotherapy alone</p> <p>Endpunkte: OS, progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), or toxicity</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Januar 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 phase II/III RCTs which involved a total of 8358 participants</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration guidelines. I<sup>2</sup> for heterogeneity</p>
--	---

### 3. Ergebnisdarstellung

Qualität der Studien: In general, no high risk of bias was detected

#### OS:

- In general, the median OS of patients treated with EGFRmAbs plus chemotherapy was superior to those treated with chemotherapy alone (HR was 0.91, 95% confidence interval [CI]: 0.86–0.97, P=0.006).
- Seven studies provided the detailed analysis in chemotherapy-naive patients. The median OS were 8.3 to 12.0 months for the combination group, compared with 7.3 to 11.5 months among the chemotherapy alone group in first-line setting. The pooled HR for OS was 0.88 (95% CI: 0.82–0.95, P=0.0006) in favor of the addition of EGFR-mAbs to the first-line standard chemotherapy. However, it failed to provide additional survival benefit in second-line setting.
- the addition of EGFR-mAbs to chemotherapy produced a significant OS improvement for patients with squamous cancer (HR 0.83, 95% CI: 0.74–0.93, P=0.001). The risk of death was decreased 17% by combination with EGFR-mAbs. Similarly, there were 3 studies provided the result of the adenocarcinoma subgroup. However, this group population only got slightly survival improvement from the addition of EGFR-mAbs and the pooled HR → no statistically significant difference

#### PFS, ORR, DCR, and Serious Adverse Effects:

- the risk of disease progression was slightly but significantly decreased by 7% compared with the control group (pooled HR was 0.93, 95% CI: 0.87–0.98, P=0.01). Meanwhile, the addition of EGFR-mAbs to chemotherapy also significantly improved the ORR (pooled OR was 1.28, 95% CI: 1.12–1.47, P=0.0003) and DCR (pooled OR was 1.17, 95% CI: 1.01–1.36, P=0.04).
- Serious adverse effects for patients receiving chemotherapy plus EGFRmAbs were mainly acne-like rash (weighted rate: 10.39% vs 0.18%; OR 41.00, 95% CI: 18.25–92.08, P<0.0001), infusion related reactions (weighted rate: 4.56% vs 0.81%; OR 4.83, 95% CI: 1.94–12.01, P=0.0007) and diarrhea (weighted rate: 4.03% vs 1.86%; OR 2.17, 95% CI: 1.33–3.52, P=0.002).
- Besides, the risk for some Grade 3 toxicities, such as leukopenia, febrile neutropenia, and thromboembolic events also slightly increased by the addition of EGFR-mAbs, compared with chemotherapy alone.
- The combination regimens did not significantly increase the incidence of neutropenia, anemia, or fatigue.

**4. Fazit der Autoren:** *The addition of EGFR-mAbs to chemotherapy could provide superior clinical benefit to patients with advanced NSCLC, especially those harboring squamous cancer and in first-line setting. Further validation in front-line investigation, proper selection of the potential benefit population by tumor histology, and development of prognostic biomarkers are warranted for future research and clinical application of EGFR-mAbs.*

## 3.4 Leitlinien

### Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) et al. 2018 [58]).

AWMF, DKG

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Version 1.0

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

Die Leitlinie adressiert die Versorgung aller Patienten mit einem Lungenkarzinom sowie darüber hinaus die Versorgung bzgl. Früherkennung von Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom.

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Diese S3-Leitlinie ist maximal bis 2022 oder bis zur nächsten Aktualisierung gültig.
- Neuerungen in der aktuellen LL: u.a. Therapien des Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokalthherapie, palliativmedizinische Behandlung beim Lungenkarzinom)
- formalen Konsensusverfahrens.: durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen.
- Interdisziplinäre LL-Entwicklungsgruppe
- Interessenskonflikte dargelegt und Umgang beschrieben

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Molekular stratifizierte Therapie (05.06.2014); Molekular stratifizierte Therapie (05.06.2014); Anti VEGF (22.07.2014)

##### LoE

- Cochrane Risk of Bias Tool

##### GoR

**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**

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

## Empfehlungen

### 8.6.6. Systemtherapie bei Patienten mit ALK-Translokation oder weiteren bekannten Treibermutationen (ECOG 0-4)

#### 8.6.6.2. Zweitlinientherapie nach Versagen einer platinbasierten Standardchemotherapie

8.101.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	ALK positiven NSCLC-Patienten mit Progress nach platinbasierter Standardchemotherapie, die in der Erstlinie keinen ALK-Inhibitor erhalten haben, soll Crizotinib angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [875]	
	Konsensstärke: 100 %	

#### 8.6.6.3. Therapie nach Crizotinib-Versagen

8.102.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	ALK-Inhibitoren der zweiten Generation sollen ALK positiven NSCLC Patienten bei Crizotinib/ALK-TKI Versagen angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [876]	
	Konsensstärke: 85 %	

In der ASCEND-5 Phase-III-Studie wurden 231 ALK-positive Patienten, die eine Progression nach Vorbehandlung mit Chemotherapie und Crizotinib erlitten hatten, randomisiert einer Behandlung mit Ceritinib (n=115) oder Chemotherapie (n=116, davon n=113 tatsächlich behandelt) mit Pemetrexed oder Docetaxel zugeführt.

Der primäre Zielparame-ter PFS betrug 5,4 Monate unter Ceritinib gegenüber 1,6 Monaten unter Chemotherapie (HR 0,49, p<0,001). Das OS zeigte zum Zeitpunkt der Analyse keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (18,1 gegenüber 20,1 Monate). Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass 75 der 113 Patienten in der Chemotherapiegruppe nach Progress in den Ceritinib Arm wechselten.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit (58 %), Diarrhö (68 %), Erbrechen (44 %), Fatigue (22 %) und erhöhte Transaminasen (22-23 %) sowie Gewichtsabnahme (27 %) allerdings im Wesentlichen nicht schwerer Graduierung. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3,4) beinhalteten Transaminasenerhöhung (1-3 %) und Dyspnoe (2 %) [877].

Weitere ALK-Inhibitoren der nächsten Generation, deren Nutzen derzeit geprüft wird, sind: Alectinib [878], Brigatinib [879].

875. Shaw, A.T., et al., Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med, 2013. 368(25): p. 2385-94.

876. Shaw, A.T., et al., Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2014. 370(13): p. 1189-97.

877. Shaw, A.T., et al., Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2017. 18(7): p. 874-886.

878. Shaw, A.T., et al., Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2016. 17(2): p. 234-42.

879. Gettinger, S.N., et al., Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17(12): p. 1683-1696.

#### 8.6.6.4. Therapie nach Versagen der zugelassenen ALK-Inhibitoren Crizotinib und Ceritinib

8.103.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
<b>EK</b>	<p>ALK positive NSCLC-Patienten mit Versagen von zugelassenen ALK-Inhibitoren sollten nach Möglichkeit in klinische Studien oder Compassionate-Use-Programme mit weiteren ALK-Inhibitoren eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, werden sie mit Chemotherapie entsprechend Wildtyp-Patienten behandelt.</p> <p>Pemetrexed hat die höchste intrinsische Effektivität bei ALK + Tumoren.</p>	
	Konsensstärke: 100 %	

Ist eine Studienteilnahme nicht möglich, werden diese Patienten in Abhängigkeit von ihrem Allgemeinzustand entweder mit einer platinbasierten Chemotherapie oder einer Monochemotherapie behandelt. Die platinbasierte Chemotherapie sollte als Kombinationspartner Pemetrexed enthalten, die erste Wahl einer Monochemotherapie sollte ebenfalls Pemetrexed sein, da in der Zweitlinienstudie zum Einsatz von Crizotinib vs. Zweitlinienchemotherapie [875] die Ansprechrate und das PFS in den ALK+ Patienten mit Pemetrexed höher lagen als mit Docetaxel.

#### 8.6.7. Systemtherapie bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC)

##### Zweitlinientherapie (bei Crizotinib-Versagen)

8.106.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
<b>EK</b>	<p>Bei Progress unter Therapie mit Crizotinib und fehlender Möglichkeit des Einschusses in eine Studie mit einem Nächstgenerations-ROS1-Inhibitor sollte, abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, entweder mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie oder einer Monotherapie angeboten werden (siehe Kapitel Chemotherapie).</p>	
	Konsensstärke: 100 %	

Von den mit Crizotinib in der Expansionskohorte behandelte Patienten hatten 44% bereits mehr als eine Chemotherapie erhalten. Formelle Daten zur Behandlung nach Crizotinib liegen für ROS 1 positive Patienten nicht vor, allerdings ist es plausibel dass die Daten von anderen molekularen Subgruppen übertragbar sind.

##### Zweitlinientherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom und ohne Mutationsnachweis

8.79.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>Patienten mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und keinen Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie soll ein PD1-Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.</p>	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [840]	
	Konsensstärke: 75 %	



8.80.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
<b>EK</b>	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit ECOG 2 und keinen Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann ein PD1-Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	
	Konsensstärke: 81 %	

8.81.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (PS 0,1) und keinen Kontraindikationen gegen einen Angiogenese-Inhibitor kann eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel und Ramucirumab angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [841]	
	Konsensstärke: 83 %	

8.82.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (PS 0,1) kann eine Zweitlinientherapie mit Afatinib angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [839]	
	Konsensstärke: 85 %	

8.83.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom, die als Zweitlinientherapie eine Immuncheckpoint-Inhibitortherapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, kann Docetaxel oder Docetaxel/Ramucirumab oder Afatinib angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [840, 842]	
	Konsensstärke: 81 %	

8.84.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
<b>EK</b>	Bei der Verfügbarkeit von mehreren Therapieoptionen kann Patienten mit Plattenepithelkarzinom und gutem Allgemeinzustand nach Versagen einer Immuntherapie bei Progress die Durchführung einer Chemotherapie angeboten werden.	
	Konsensstärke: 86 %	

## Zweitlinientherapie bei Patienten mit nicht-Plattenepithelkarzinom ohne Mutationsnachweis

8.85.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne Treibermutation und bei nachgewiesener PDL1-Positivität sollte in der Zweitlinientherapie eine Therapie mit einem PD1-Inhibitor angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [842, 843]	
	Konsensstärke: 96 %	

8.86.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten (ECOG 0-1) mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und PDL1-Negativität soll eine 2. Linientherapie angeboten werden. Therapieoption sind: - Docetaxel-Nintedanib, - Docetaxel-Ramucirumab, - Pemetrexed, - Docetaxel, - Erlotinib - Nivolumab!	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [835-838, 841-845]	
	Konsensstärke: 88 %	

8.87.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
<b>EK</b>	Bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und PDL-1-Negativität sollten in die Entscheidung der Positionierung der Therapie in die Zweit- oder Drittlinie klinische Faktoren wie Rezidivzeitpunkt, Raucherstatus, Tumordynamik, Mutationsstatus, Komorbiditäten, und die Verträglichkeit der Erstlinientherapie einbezogen werden.	
	Konsensstärke: 100%	

8.88.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, die als Zweitlinientherapie eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden. Therapieoptionen sind: - Docetaxel - Pemetrexed - Docetaxel mit Ramucirumab/Nintedanib - Erlotinib.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [835-838, 841, 844, 845]	
	Konsensstärke: 96 %	



8.89.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom mit ECOG 2 und keinen Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann ein PD1 Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [842, 843]	
	Konsensstärke: 93 %	

#### 8.6.5.2. Resistenzmechanismen und Zweitlinientherapie bei EGFR mutierten Patienten

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

8.98.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>EK</b>	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 %	

8.99.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
<b>EK</b>	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 %	

---

**National Comprehensive Cancer Network, 2018 [64].**

NCCN

Non-Small Cell Lung Cancer, Vers. 03.2018

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Diagnose, Pathologie, Staging, Therapie des NSCLC

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- Update von 01.2018
- Allgemeiner NCCN-Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen
- Suche in Pubmed seit 2017

### LoE, GoR: Diskussion der Literatur und Empfehlungen im Expertenpanel

#### **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.**

### Sonstige methodische Hinweise

- Repräsentativität der Gremien unklar
- ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden ist unklar
- industriefinanziert
- Bewertung der Studien unklar

## Empfehlung

### Subsequent Therapy

- Response assessment with CT of known sites of disease with or without contrast every 6–12 weeks. Timing of CT scans within Guidelines parameters is a clinical decision.

#### Sensitizing EGFR Mutation

- First-line therapy
  - › Afatinib<sup>1</sup>
  - › Erlotinib<sup>2</sup>
  - › Gefitinib<sup>3,4</sup>
  - › Osimertinib<sup>5</sup>
- Subsequent therapy
  - › Osimertinib<sup>6</sup>

#### ALK Rearrangement

- First-line therapy
  - › Alectinib<sup>7,8</sup>
  - › Ceritinib<sup>9</sup>
  - › Crizotinib<sup>10,11</sup>
- Subsequent therapy
  - › Alectinib<sup>12,13</sup>
  - › Brigatinib<sup>14</sup>
  - › Ceritinib<sup>15</sup>

#### ROS1 Rearrangement

- First-line therapy
  - › Ceritinib<sup>16</sup>
  - › Crizotinib<sup>17</sup>

#### BRAF V600E Mutation

- First-line therapy
  - › Dabrafenib/trametinib<sup>18</sup>
- Subsequent therapy
  - › Dabrafenib/trametinib<sup>19,20</sup>

#### PD-L1 Expression

- First-line therapy
  - › Pembrolizumab<sup>21,22</sup>
- Subsequent therapy
  - › Atezolizumab<sup>23</sup>
  - › Nivolumab<sup>24,25</sup>
  - › Pembrolizumab<sup>26</sup>

**Government Cancer Council Australia, 2017 [2].**

Cancer Australia

Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

What is the optimal second-line therapy in patients with stage IV inoperable NSCLC?

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

Systematischer Review und Konsensusprozess über Empfehlungen.

Alle Aussagen sind mit Literaturstellen (Meta-Analysen oder RCTs) belegt.

Recherche/Suchzeitraum:

- u.a. Pubmed bis 2018, Embase bis 2017

LoE (nur die hier benötigten)

- I: A systematic review of level II studies
- II: A randomised controlled trial

GoR

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

**Empfehlungen**

What is the optimal second-line therapy in patients with stage IV inoperable NSCLC?

Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad B)

In unselected patients previously treated for advanced NSCLC not suitable for immunotherapy, chemotherapy with docetaxel or pemetrexed may be used as second-line therapy. Pemetrexed is preferred in non-squamous cell carcinoma histology, and docetaxel is preferred in squamous cell carcinoma.

In previously treated patients with advanced NSCLC, single agent docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> improves survival compared with best supportive care or vinorelbine and ifosfamide. (LoE: II)

In previously treated patients with advanced NSCLC not suitable for immunotherapy, single agent pemetrexed has similar efficacy but fewer side effects than three-weekly docetaxel. (LoE: II)

In previously treated patients with advanced NSCLC, compared with docetaxel, pemetrexed appears to have greater efficacy in non-squamous cell carcinoma histology, and inferior efficacy in squamous cell carcinoma. (LoE: I)

Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. [Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy.](#) J Clin Oncol 2000 May;18(10):2095-103 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811675>.

Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. [Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group.](#) J Clin Oncol 2000 Jun;18(12):2354-62 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856094>.

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004 May 1;22(9):1589-97 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117980>.

Standfield L, Weston AR, Barraclough H, Van Kooten M, Pavlakakis N. Histology as a treatment effect modifier in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review of the evidence. Respirology 2011 Nov;16(8):1210-20 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21801275>.

### Empfehlung 2 (Empfehlungsgrad A)

Doublet therapy is not recommended as second-line treatment of advanced NSCLC.

Doublet therapy as second-line treatment of advanced NSCLC increases response rate and progression free survival, but is more toxic and does not improve overall survival compared with single agent chemotherapy. (LoE: I)

Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachters FM, et al. [Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer.](#) J Clin Oncol 2009 Apr 10;27(11):1836-43 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19273711>.

Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Yao Y. [Effectiveness and safety of pemetrexed-based doublet versus pemetrexed alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.](#) J Cancer Res Clin Oncol 2012 Jan 19 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22258853>.

### Empfehlung 3 (Empfehlungsgrad B)

Erlotinib is not effective in WT EGFR patients.

Erlotinib is inferior to docetaxel as 2nd line therapy in patients without EGFR activating mutations.8, 9 LoE: II

Garassino MC, Martelli O, Brogini M, Farina G, Veronese S, Rulli E, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2013 Sep;14(10):981-8 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23883922>.

Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). J Clin Oncol 2014 Jun 20;32(18):1902-8 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24841974>.

What is the optimal third-line therapy in unselected patients with stage IV inoperable NSCLC?

### Empfehlung 3 (Empfehlungsgrad B)

In fit, previously treated patients with advanced NSCLC who have received two lines of therapy, single agent docetaxel administered 3 weekly can be considered.

Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). J Clin Oncol 2014 Jun 20;32(18):1902-8 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24841974>.

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

Empfehlung 3 (Empfehlungsgrad B)

Poor performance status patients having received 1 or 2 lines of prior therapy, may be offered erlotinib 150 mg daily.

Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). Lancet 2005 Oct;366(9496):1527-37 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16257339>.

**Nasser H et al., 2017 [35].**

ASCO

Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Update der LL von 2015
- An Update Committee of the American Society of Clinical Oncology NSCLC Expert Panel based recommendation on a systematic review of randomized controlled trials from February 2014 to February 2016.
- The guideline recommendations were crafted, in part, using the GuideLines Into DEcision
- Support (GLIDES) methodology and accompanying BRIDGE-Wiz software™. The process incorporates distilling the actions involved, identifying who will carry them out, to whom, under what circumstances, and clarifying if and how end users can carry out the actions consistently. This process helps the Expert Panel focus the discussion, avoid using unnecessary and/or ambiguous language, and clearly state its intentions.
- The methodological review is completed by a member of the CPGC'S Methodology Subcommittee and/or by ASCO guidelines staff using AGREE II instrument.

**LoE**

Rating	Definition
<b>High</b>	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (e.g., balance of benefits versus harms) and further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net
<b>Intermediate</b>	Intermediate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect, however it might alter the magnitude of the net effect.
<b>Low</b>	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change the magnitude and/or
<b>Insufficient</b>	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. Reliance on consensus opinion of experts may be reasonable to provide guidance on the topic until better

**GoR**

Type of Recommendation	Definition
<b>Evidence-based</b>	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
<b>Formal Consensus</b>	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are
<b>Informal Consensus</b>	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength
<b>No Recommendation</b>	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of
Rating for Strength of Recommendation	Definition
<b>Strong</b>	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with no or minor exceptions; c) minor or no concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's
<b>Moderate</b>	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with minor and/or few exceptions; c) minor and/or few concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed
<b>Weak</b>	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: a) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, but with important exceptions; c) concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the

Weitere Informationen zur Leitlinienmethodik: <http://www.instituteforquality.org/guideline-development-process>

## Empfehlungen

[Without a tumor EGFR-sensitizing mutation or ALK or ROS1 gene rearrangement and with PS of 0 or 1 \(and appropriate PS of 2\):](#)

- In patients with high PD-L1 expression (TPS  $\geq$  1%) and no contraindications who received first-line chemotherapy and have not received prior immune therapy, single-agent nivolumab, pembrolizumab, or atezolizumab is recommended (Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- In patients with negative or unknown tumor PD-L1 expression (TPS  $<$  1%) and no contraindications who received first-line chemotherapy, nivolumab, or atezolizumab, a

variety of combination cytotoxic chemotherapies are recommended (Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

- Other checkpoint inhibitors, combination checkpoint inhibitors, and immune checkpoint therapy with chemotherapy are not recommended.
- In patients who received an immune checkpoint inhibitor as first-line therapy, a variety of combination cytotoxic chemotherapies are recommended (Platinum based [Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong]; Non-platinum based [Informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong]).
- In patients with contraindications to immune checkpoint inhibitor therapy after first-line chemotherapy, docetaxel is recommended (Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- In patients with non-squamous cell carcinoma who have not previously received pemetrexed, pemetrexed is recommended (Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

ALK gene rearrangement (no change from 2015). The Panel notes that in May 2017, while this guideline was in development, the FDA approved an ALK inhibitor (that was not a prespecified agent included in the ASCO systematic literature search) based on a 137-patient, phase I/II, single-arm study with five cohorts in the second-line or greater setting that was presented at the 2016 ASCO Annual Meeting. It was published in *The Lancet Oncology* in December 2016 (PubMed had not indexed the publication as of May 9, 2017, and therefore, it was outside the parameters of the systematic review for the guidelines).<sup>33</sup>

#### With sensitizing EGFR mutations:

- 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).

#### With ROS1 rearrangement:

- In patients who have not received prior crizotinib, crizotinib is recommended (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).
- In patients who have received prior crizotinib, platinum-based therapy in the second line with or without bevacizumab is recommended (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: moderate).

#### With BRAF mutations:

- In patients without prior immune checkpoint therapy and high PD-L1 expression (TPS  $\geq$  1%), atezolizumab, nivolumab, or pembrolizumab is recommended (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: weak).

- In patients who have received prior immune checkpoint therapy, dabrafenib alone or in combination with trametinib in third line is an option (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: moderate).

#### Third-Line Treatment for Patients

- In patients without a tumor EGFR-sensitizing mutation or ALK or ROS1 gene rearrangement and with non-squamous cell carcinoma and PS of 0 or 1 (and appropriate PS of 2), who received chemotherapy with or without bevacizumab an immune checkpoint therapy, single-agent pemetrexed or docetaxel are options (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).
- In patients with tumor EGFR-sensitizing mutation(s) who have received at least one first-line EGFR-TKI and prior platinum-based chemotherapy, there are insufficient data to recommend immunotherapy in preference to chemotherapy (pemetrexed or docetaxel [Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: weak]).

#### Fourth-Line Treatment for Patients

Patients and clinicians should consider and discuss experimental treatment, clinical trials, and continued best supportive (palliative) care.

### **Ältere Leitlinien aus Evidenzsynopse zu 2017-B-188**

<p><b>Ellis PM, Vella ET, Ung YT and the Lung Cancer Disease Site Group, 2016 [18].</b></p> <p><b>ASCO</b></p> <p>Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">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?</a></li> <li>• <a href="#">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?</a></li> <li>• 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?</li> <li>• 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?</li> <li>• <a href="#">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?</a></li> <li>• Clinical Question B5: What is the optimal second-line treatment for elderly patients with stage IIIB/IV NSCLC?</li> </ul> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: update von 2009 und 2010, in 2016 Adaptation der aktuellen Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) mit</p>
--	---

	<p>ergänzenden systematischen Übersichten zu den klinischen Fragestellungen (siehe oben), methodisches Vorgehen orientiert an AGREE II, internes formales Abstimmungsverfahren, externes Review, COI z.T. vorhanden LoE und GoR: Studienqualität geprüft und detailliert dargestellt, Empfehlungsstärken über die Formulierung abgebildet Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Further information: PEBC guideline development methods are described in more detail in the <i>PEBC Handbook</i> and the <i>PEBC Methods Handbook</i></li> <li>– The following recommendations were endorsed with no modifications: A1.a, A1.b, A2.a.2, A2.b, A3, A3.a, A4, A5, A6, A7, and do not appear in Table 3-2 (siehe Anhang).</li> <li>– Systematisches Review: MEDLINE (1946 to February 16, 2016), EMBASE (1996 to February 16, 2016), and PubMed (February 16, 2016) databases were searched for RCTs.</li> <li>– Inclusion Criteria <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Phase II or III RCTs comparing treatment with immune checkpoint inhibitors with chemotherapy; and</li> <li>○ Stage IIIB or IV NSCLC; and</li> <li>○ Fully published papers or published abstracts of trials that reported at least one of the following outcomes by treatment group: OS, PFS, response rate, or adverse events.</li> </ul> </li> <li>– Exclusion Criteria <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pilot trials, dose-escalation trials, or case series (including expanded access programs) studies.</li> <li>○ Letters and editorials that reported clinical trial outcomes.</li> <li>○ Conference abstracts published before 2013.</li> </ul> </li> <li>– Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft</li> </ul> <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">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?</a> 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.</li> <li>• <a href="#">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?</a> 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</li> </ul>
--	--

	<p><a href="#">pembrolizumab</a> (in patients with PD-L1-positive tumours) is preferred, if either is available, over docetaxel, erlotinib, or gefitinib as second-line therapy.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>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?</u> For patients with a sensitizing <i>EGFR</i> mutation who did not respond to a first-line EGFR TKI, combination cytotoxic chemotherapy (Recommendation A2) or a <i>third-generation EGFR TKI</i> such as osimertinib in patients shown to have a T790M mutation is recommended, following the first-line recommendations for patients with NSCC.</li> <li>• <u>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?</u> 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.</li> <li>• <u>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?</u> 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.</li> <li>• <u>Clinical Question B5: What is the optimal second-line treatment for elderly patients with stage IIIB/IV NSCLC?</u> 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.</li> </ul>
<p><b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2014 [68].</b> Management of lung cancer</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> In patients with NSCLC (locally advanced or metastatic disease), what is the most effective <u>first/second line</u> systemic anticancer therapy (chemotherapy, targeted therapy, EGFR Inhibitors)? Outcomes: Overall survival, progression-free survival, toxicity, quality of life</p> <p><b>2. Methodik</b> <b>Grundlage der Leitlinie:</b> systematische Recherche und Bewertung der Literatur, Entwicklung durch multidisziplinäre Gruppe von praktizierenden klinischen ExpertInnen, Expertenreview, öffentliche Konsultation</p>

**Suchzeitraum:**

2005 - 2012

**LoE/GoR:**

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

**3. Empfehlungen**

**Zweitlinientherapie**

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

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

Second line docetaxel improved time to progression, survival and quality of life. Patient's opioid requirements and weight loss were reduced with docetaxel compared to BSC only. This was clearest in the patients who received 100 mg/m<sup>2</sup> rather than 75 mg/m<sup>2</sup> every three weeks, however the higher dose was associated with more overall toxicity, and is not recommended as standard. **(LoE 1+)**

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

<p>Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomised phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18(12):2354-62.</p> <p>Weekly docetaxel is not recommended over three-weekly due to increased toxicity. <b>(LoE 1+)</b></p> <p>Tassinari D, Carloni F, Santelmo C, Tamburini E, Agli LL, Tombesi P, et al. Second line treatments in advanced platinum-resistant non small cell lung cancer: A critical review of literature. <i>Rev Recent Clin Trials</i> 2009;4(1):27-33.</p> <p>Randomised evidence does not support the use of combination SACT as second line treatment for patients with advanced NSCLC based on an increase in toxicity without any gain in survival. <b>(LoE 1++)</b></p> <p>Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachtors FM, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2009;27(11):1836-43.</p> <p>Second line erlotinib improves overall survival compared to BSC in patients with NSCLC. Median survival was improved with moderate toxicity. The response rate was 8.9% in the erlotinib group and less than 1% in the placebo group (<math>p &lt; 0.001</math>); the median duration of the response was 7.9 months and 3.7 months, respectively. Progression-free survival was 2.2 months and 1.8 months, respectively (HR 0.61, adjusted for stratification categories; <math>p &lt; 0.001</math>). Overall survival was 6.7 months and 4.7 months, respectively (HR 0.70; <math>p &lt; 0.001</math>) in favour of erlotinib. <b>(LoE 1++)</b></p> <p>Noble J, Ellis PM, Mackay JA, Evans WK. Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: A systematic review and practice guideline. <i>J Thorac Oncol</i> 2006;1(9):1042-58.</p> <p>Compared with single agent docetaxel, treatment with PEM resulted in clinically equivalent efficacy outcomes, but with significantly fewer side effects in the second-line treatment of patients with advanced predominantly non-squamous cell NSCLC.</p> <p><u>Recommendations</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Second line systemic anticancer therapy with single agent docetaxel or erlotinib should be considered for patients with performance status 0-2 recurrent NSCLC who have been previously treated with first line SACT for advanced disease. <b>(A)</b></li> <li>• Second line systemic anticancer therapy with pemetrexed should be considered for patients with advanced non-squamous cell NSCLC who have been previously treated with first line SACT for advanced disease. <b>(A)</b></li> </ul> <p><b>ROS1</b></p> <p>[...] Other gene rearrangements (ie, gene fusions) have recently been identified (such as ROS1, RET) that are susceptible to targeted therapies.</p>
---

	<p>kk: Consider ROS1 testing, if positive, may treat with crizotinib (Quelle: <i>Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al: Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 371:1963-1971, 2014</i>)</p>
<p><b>Ellis PM et al., 2014 [16].</b> Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> <b>QUESTIONS</b></p> <p>1. In patients with advanced non–small-cell lung cancer (NSCLC) who have not received any chemotherapy (chemo-naive), is first-line therapy with the epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib superior to platinum-based chemotherapy for clinical meaningful outcomes (overall survival, progression-free survival (PFS), response rate and quality of life)?</p> <p>2. In patients with advanced NSCLC who have progressed on platinum-based chemotherapy, does subsequent therapy with EGFR inhibitors gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib improve overall survival or PFS? Is there a preferred sequence for second-line therapy with an EGFR inhibitor or chemotherapy?</p> <p>3. In patients with advanced stage IIIB or IV NSCLC who have received initial first-line platinum-based chemotherapy, does maintenance therapy with erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib or icotinib improve overall survival or PFS?</p> <p>4. What are the toxicities associated with gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib?</p> <p><b>TARGET POPULATION</b></p> <p>This practice guideline applies to adult patients with advanced (stage IIIB or IV) non–small-cell lung cancer.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie:</b> The PEBC is using the methods of the Practice Guidelines Development Cycle (1,2). The EBS report consists of an evidentiary base (typically a systematic review), an interpretation of and consensus agreement on that evidence by our Groups or Panels, the resulting recommendations, and an external review by Ontario clinicians and other stakeholders in the province for whom the topic is relevant. The PEBC has a formal standardized process to ensure the currency of each document, through the periodic review and evaluation of the scientific literature and, where appropriate, the integration of that literature with the original guideline information.</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> bis 2014</p> <p><b>LoE und GoR:</b> Studienqualität geprüft und detailliert in Evidenztabelle dargestellt, Empfehlungsstärken über die Formulierung dargestellt</p> <p><b>3. Empfehlungen</b></p> <p><b><u>Zweitlinientherapie</u></b></p> <p><b><i>Recommendation 2</i></b></p>

	<p>In patients well enough to consider second-line chemotherapy, an EGFR TKI can be recommended as second- or third-line therapy.</p> <p>There is insufficient evidence to recommend the use of a second EGFR TKI, such as afatinib, in patients whose disease has progressed following chemotherapy and gefitinib or erlotinib, as available data does not demonstrate any improvement in overall survival.</p> <p><i>Qualifying Statements:</i></p> <p>There are data to support the use of an EGFR TKI in patients who have progressed on platinum-based chemotherapy. Erlotinib is known to improve overall survival and quality of life when used as second- or third-line therapy, in comparison to best supportive care. However, available data would suggest that second-line therapy with either chemotherapy or an EGFR TKI results in similar PFS and overall survival. Available evidence would support the use of either erlotinib or gefitinib in this situation.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Data from a randomized phase II trial suggests improved PFS for dacomitinib versus (vs) erlotinib, but these data require confirmation in a phase III trial.</li> <li>• The Lux Lung 1 study failed to meet its primary outcome of improved overall survival. However, the study showed improved PFS for patients randomized to afatinib and was associated with improvements in lung cancer symptoms.</li> </ul> <p><b>Key Evidence</b></p> <p>Three studies examined an EGFR inhibitor as a second-line treatment against a placebo and best supportive care. One study reported on the use of erlotinib and showed a significant improvement in PFS (<math>p=0.001</math>) and overall survival (<math>p=0.001</math>). The other two studies evaluated gefitinib, with one study finding significant results for response rate (<math>p&lt;0.0001</math>) and the other for PFS (<math>p=0.002</math>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A meta-analysis done on seven second-line studies showed no improvement with EGFR TKIs vs chemotherapy for progression-free survival (HR, 0.99; 95% CI 0.86-1.12, <math>p=0.67</math>) and overall survival (HR, 1.02; 95% CI, 0.95-1.09, <math>p=0.56</math>)</li> <li>• One phase II study that compared erlotinib to dacomitinib showed significant results for dacomitinib for response rate (<math>p=0.011</math>) and for PFS (<math>p=0.012</math>).</li> <li>• The Lung Lux 1 study examined the use of afatinib in the third- and fourth-line setting against a placebo. This study showed improved PFS (HR, 0.38; 95% CI, 0.31-0.48, <math>p&lt;0.0001</math>) but no difference in overall survival (HR, 1.08; 95% CI, 0.86-1.35, <math>p=0.74</math>)</li> </ul> <p>35. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2005;353(2):123-32.</p> <p>36. Gaafar RM, Surmont VF, Scagliotti GV, Van Klaveren RJ, Papamichael D, Welch JJ, et al. A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib in patients with advanced NSCLC, non-progressing after first line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021/ILCP 01/03). <i>Eur J Cancer.</i> 2011;47 (15):2331-40.</p> <p>37. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). <i>Lancet.</i> 2005;366(9496):1527-37.</p>
--	---

- 38 Lee DH, Park K, Kim JH, Lee J-S, Shin SW, Kang J-H, et al. Randomized Phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. Clin Cancer Res. 2010 Feb 15;16(4):1307-14.
39. Lee DH, Park K, Kim JH, Lee J-S, Shin SW, Kang J-H, et al. Randomized Phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. Clin Cancer Res. 2010 Feb 15;16(4):1307-14.
40. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008 Sep 10;26(26):4244-52.
41. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Miliuskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):300-8.
42. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, Kentepozidis N, Giassas S, Christofillakis C, et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. Cancer. 2013;119(15):2754-64.
43. Kelly K, Azzoli CG, Zatloukal P, Albert I, Jiang PYZ, Bodkin D, et al. Randomized phase 2b study of pralatrexate versus erlotinib in patients with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) after failure of prior platinum-based therapy. J Thorac Oncol. 2012 Jun;7(6):1041-8.
44. Okano Y, Ando M, Asami K, Fukuda M, Nakagawa H, Iyata H, et al. Randomized phase III trial of erlotinib (E) versus docetaxel (D) as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who have wild-type or mutant epidermal growth factor receptor (EGFR): Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). J Clin Oncol. 2013;20(abstr 8006).
45. Ramalingam SS, Blackhall F, Krzakowski M, Barrios CH, Park K, Bover I, et al. Randomized phase II study of dacomitinib (PF-00299804), an irreversible pan-human epidermal growth factor receptor inhibitor, versus erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2012;30(27):3337-44.
46. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen Y-M, Park K, Kim S-W, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial.[Erratum appears in Lancet Oncol. 2012 May;13(5):e186]. Lancet Oncol. 2012;13(5):528-38.

### **Recommendation 3**

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

#### *Qualifying Statements*

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

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

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

<p><b>Key Evidence</b></p> <p>Six studies evaluated the use of an EGFR inhibitor in the maintenance setting.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Two of the trials reported a statistically significant survival benefit with erlotinib: one for response rate (p=0.0006) when compared to placebo (47) and one for progression-free survival when combined with bevacizumab against bevacizumab alone (p&lt;0.001).</li> <li>• One study comparing erlotinib and gemcitabine did not report significance but found a higher response rate with erlotinib (15% vs 7%) and 9.1 months vs 8.3 months for overall survival.</li> <li>• Two trials evaluating gefitinib found a statistically significant benefit for PFS in the maintenance setting, p&lt;0.001 when combined with chemotherapy and against chemotherapy (48) and p&lt;0.0001 compared to a placebo.</li> <li>• Another trial evaluated gefitinib and showed a higher response rate, but this was not significant (p=0.369).</li> </ul> <p>47. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenas S, Szczesna A, Juhasz E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2010;11(6):521-9.</p> <p>48. Takeda K, Hida T, Sato T, Ando M, Seto T, Satouchi M, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203). <i>J Clin Oncol.</i> 2010;28(5):753-60.</p> <p>49. Zhang L, Ma S, Song X, Han B, Cheng Y, Huang C, et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): A multicentre, double-blind randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2012;13(5):466-75.</p> <p>50. Bylicki O, Ferlay C, Chouaid C, Lavole A, Barlesi F, Dubos C, et al. Efficacy of pemetrexed as second-line therapy in advanced NSCLC after either treatment-free interval or maintenance therapy with gemcitabine or erlotinib in IFCT-GFPC 05-02 phase III study. <i>Journal of Thoracic Oncology.</i> 2013;8(7):906-14.</p> <p>51. Johnson BE, Kabbinavar F, Fehrenbacher L, Hainsworth J, Kasubhai S, Kressel B, et al. ATLAS: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIB trial comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib, after completion of chemotherapy, with bevacizumab for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2013;31(31):3926-34.</p> <p>52. Ahn MJ, Yang JCH, Liang J, Kang JH, Xiu Q, Chen YM, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with pemetrexed-cisplatin, followed sequentially by gefitinib or pemetrexed, in East Asian, never-smoker patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer.</i> 2012;77(2):346-52.</p> <p><b>Recommendation 4</b></p> <p>The most common toxicities from EGFR inhibitors were diarrhea and rash. Fatigue was also noted to be more prevalent with EGFR inhibitors. Rarer adverse events include interstitial lung disease (ILD). The newer TKIs (icotinib, dacomitinib and afatinib) were noted to have greater incidence of diarrhea, dermatitis and hepatotoxicity.</p> <p><b>Key Evidence</b></p> <p>Two randomized phase II trials, each involving more than 200 patients randomized to either 250 mg or 500 mg of gefitinib daily, identified that grade 3 or 4 toxicity was higher with the higher dose gefitinib. Interstitial lung disease-type events</p>
---

	<p>occurred in only one of the two trials, and only with 500 mg/day gefitinib (1% of patients).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• One study comparing dacomitinib to erlotinib identified a greater predilection to diarrhea, dermatitis and paronychia with dacomitinib.</li> <li>• One study comparing icotinib to gefitinib identified a greater incidence of elevated liver transaminases with gefitinib (12.6% vs 8%).</li> </ul> <p>53. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard J-Y, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. [Erratum appears in J Clin Oncol. 2004 Dec 1;22(23):4863]. J Clin Oncol. 2003;21(12):2237-46.</p> <p>54. Shi Y, Zhang L, Liu X, Zhou C, Zhang L, Zhang S, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2013;14(10):953-61.</p>
<p><b>Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2013 [1].</b> Non-small cell lung cancer - stage IV. Alberta Health Services</p>	<p><b>Fragestellung</b> When is palliation recommended, and what are the recommended <u>palliative treatment options</u> for patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer? What is the optimal <u>second-line</u> therapy for patients with stage IV NSCLC?</p> <p><b>Methodik</b> <b>Grundlage der Leitlinie:</b> systematic literature search, evidence tables, AGREE used for retrieved guidelines, working group reviewed currency and acceptability of all relevant literature, then circulated a draft of the updated guideline to entire provincial tumour team for final feedback and approval</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> bis 2013</p> <p><b>LoE/GoR:</b> no use of formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>direkte Verknüpfung von Literatur mit Empfehlung nicht durchgängig gegeben</i></li> <li>• <i>kein formaler Konsensusprozess beschrieben</i></li> <li>• <i>no direct industry involvement in the development or dissemination of this guideline</i></li> <li>• <i>authors have not been remunerated for their contributions</i></li> </ul> <p><i>Some members of the Alberta Provincial Thoracic Tumour Team are involved in research funded by industry or have other such potential conflicts of interest. However the developers of this guideline are satisfied it was developed in an unbiased manner.</i></p> <p><b>Freitext/Empfehlungen</b> <b>Non-Small Cell Lung Cancer, Stage IV Guideline</b> <u>Recommendations</u></p>

	<p>...</p> <p>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.</p> <p><b>65.</b> Kowalski DM, Krzakowski M, Ramlau R, Jaskiewicz P, Janowicz-Zebrowska A. Erlotinib in salvage treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: results of an expanded access programme in Poland. <i>Wspolczesna Onkol.</i> 2012;16(2):170-175. →squamous-cell (n = 23), adenocarcinoma (n = 20), or broncho-alveolar carcinoma (n = 2), keine Infos zu EGFR</p> <p><b>100.</b> Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med.</i> Jul 14 2005;353(2):123-132. →= Zulassungsstudie</p> <p><b>101.</b> Florescu M, Hasan B, Seymour L, Ding K, Shepherd FA. A clinical prognostic index for patients treated with erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR.21. <i>J Thorac Oncol.</i> Jun 2008;3(6):590-598. → (gehört zu Shepherd)</p> <p><b>102.</b> Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Esteban E. Erlotinib versus docetaxel or pemetrexed as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor prognosis: efficacy and safety results from the phase III TITAN study. . In: <i>Oncol JT</i>, ed. Vol 52010. → EGFR-Expressionsstatus erfasst, keine signifikanten Unterschiede beim OS beobachtet (Gesamtpopulation als auch Subgruppe zum EGFR-Expressionstatus)</p> <p><b>103.</b> LeCaer H, Greillier L, Corre R, et al. A multicenter phase II randomized trial of gemcitabine followed by erlotinib at progression, versus the reverse sequence, in vulnerable elderly patients with advanced non small-cell lung cancer selected with a comprehensive geriatric assessment (the GFPC 0505 study). <i>Lung Cancer.</i> Jul 2012;77(1):97-103. →elderly patients with NSCLC not selected for EGFR expression</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Quellen:</u></p> <p><b>112.</b> Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. <i>Nature.</i> Aug 2 2007;448(7153):561-566.</p> <p><b>113.</b> Kim DW, Ahn MJ, Shi Y, et al. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Paper presented at: 2012 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology 2012.</p> <p><b>114.</b> Ramalingam SS, Owonikoko TK, Khuri FR. Lung cancer: New biological insights and recent therapeutic advances. <i>CA Cancer J Clin.</i> Mar-Apr 2011;61(2):91-112.</p> <p><b>115.</b> Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med.</i> Oct 28 2010;363(18):1693-1703.</p> <p><b>116.</b> Lee JK, Park HS, Kim DW, et al. Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer. <i>Cancer.</i> Jul 15 2012;118(14):3579-3586.</p> <p><b>117.</b> Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (PROFILE 1007). Paper presented at: Congress of the European Society for Medical Oncology 2012/2012.</p>
--	--

	<p><b>118.</b> Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. <i>Lancet Oncol.</i> Oct 2012;13(10):1011-1019.</p> <p><b>119.</b> Kimura H, Nakajima T, Takeuchi K, et al. ALK fusion gene positive lung cancer and 3 cases treated with an inhibitor for ALK kinase activity. <i>Lung Cancer.</i> 2012;75(1):66-72.</p> <p>...</p>
<p><b>Wauters I et al., 2013 [79].</b></p> <p><b>Belgian Health Care Knowledge Centre</b></p> <p>Non-small cell and small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up</p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>4. What are the best treatment options for patients with metastatic and recurrent NSCLC?</p> <hr/> <p><b>Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• developed using a standard methodology based on a systematic review of the evidence (further details: <a href="https://kce.fgov.be/content/kce-processes">https://kce.fgov.be/content/kce-processes</a>)</li> <li>• developed by adapting (inter)national CPGs to the Belgian context (formal methodology of the ADAPTE group: <a href="http://www.adapte.org">www.adapte.org</a>)</li> <li>• in general, and whenever necessary, included guidelines updated with more recent evidence</li> <li>• AGREE II instrument used to evaluate the methodological quality of the identified CPGs (<a href="http://www.agreetrust.org">www.agreetrust.org</a>)</li> <li>• quality of systematic reviews assessed by using the Dutch Cochrane checklist (<a href="http://www.cochrane.nl">www.cochrane.nl</a>)</li> <li>• critical appraisal of randomized controlled trials: Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool used</li> <li>• When new RCTs were found in addition to an existing meta-analysis, or in case subgroup analysis was needed for certain topics, meta-analysis was performed using Review Manager Version 5.</li> </ul> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• searches for guidelines: 20 February 2012 (23 guidelines retained for full-text evaluation),</li> <li>• update searches: between April, 2012 and January, 2013</li> </ul> <p><b>LoE, GoR:</b> GRADE</p>

**Table 1 – Levels of evidence according to the GRADE system**

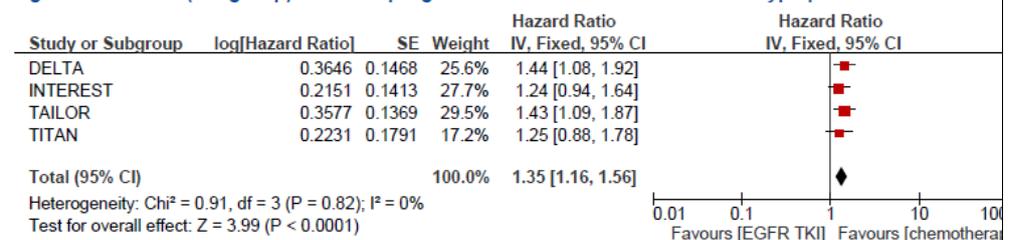
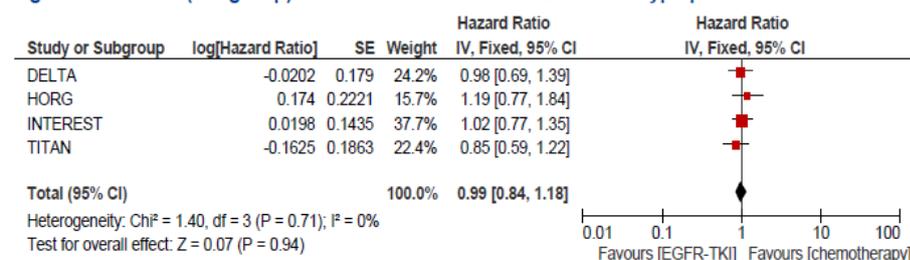
Quality level	Definition	Methodological Quality of Supporting Evidence
<b>High</b>	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies
<b>Moderate</b>	We are moderately confident 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
<b>Low</b>	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
<b>Very low</b>	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
<b>Randomized trials</b>	High	1. Risk of bias 2. Inconsistency 3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	1. Large effect 2. Dose-response 3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖) Low (⊕⊕⊕⊖) Very low (⊕⊕⊕⊖)
<b>Observational studies</b>	Low			

## Empfehlungen

### 5.3.3. Second and third line chemotherapy - Other Considerations:

A preliminary meta-analysis shows a pooled effect on progression free survival favoring chemotherapy and no effect on overall survival. This subgroup analysis should be treated with extreme caution, as in most studies only in a minority of patients EGFR status could be determined. However, the claims of the investigators that the effect is similar in EGFR mutated and non mutated patients is not supported by the facts, because the test for interaction used could not possibly have the power to detect this difference.

**Figure 3 – Pooled (subgroup) effect on progression free survival in EGFR wildtype patients**

**Figure 4 – Pooled (subgroup) effect on overall survival EGFR wildtype patients**


## Conclusion

Second line chemotherapy has a statistically significant effect on overall survival in patients with advanced NSCLC and an adequate PS when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy.

Docetaxel or pemetrexed (only in non-squamous NSCLC) are acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate PS when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy as there is no evidence that one is superior to another. Erlotinib and gefitinib only have a proven effect in EGFR mutation positive NSCLC.

Combination second line therapies have a marginal effect on progression free survival compared to monotherapy but no proven effect on overall survival.

#### *Recommendation*

- It is recommended to offer second-line chemotherapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line therapy. (SoE: strong / LoE: moderate)
- **Crizotinib is recommended as second-line therapy in ALK mutation-positive patients. (SoE: strong / LoE: low)**
- The use of pemetrexed (only in non-squamous NSCLC) or docetaxel is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy. (SoE: weak / LoE: very low)

#### *Good clinical practice*

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

4. Azzoli CG, Temin S, Giaccone G. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract.* 2012;8(1):63-6.

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

74. Group NM-aC, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet.* 2010;375(9722):1267-77.

121. Botrel TE, et al. Efficacy of bevacizumab (Bev) plus chemotherapy (CT) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and metaanalysis. *Lung Cancer.* 2011;74(1):89-97.

122. Lima AB, Macedo LT, Sasse AD. Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2011;6(8):e22681.

123. Reck M, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol.* 2010;21(9):1804-9.

124. Niho S, et al. Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2012;76(3):362-7.

125. Qi WX, Shen Z, Yao Y. Meta-analysis of docetaxel-based doublet versus docetaxel alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 2012;69(1):99-106.

126. Qi W-X, Tang L-N, He A-N, Shen Z, Yao Y. Effectiveness and safety of pemetrexed-based doublet versus pemetrexed alone as second-line treatment for advanced non-small-

	<p>cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2012;138(5):745-51.</p> <p>127. Jiang J, Huang L, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Oncol. 2011;50(4):582-8.</p> <p>128. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Miliuskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2012;13(3):300-8. Kawaguchi, et al. 2014 (DELTA) Garassino MC, et al. (TAILOR) 2013</p> <p>131. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, Kentepozidis N, Giassas S, Christofillakis C, et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: A Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. Cancer. 2013.</p>
<p><b>Socinski MA et al., 2013 [75].</b></p> <p>Treatment of Stage IV Non-small Cell Lung Cancer</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> Therapie des NSCLC Stage IV</p> <p><b>2. Methodik</b> <b>Grundlage der Leitlinie:</b> A writing committee was assembled and approved according to ACCP policies as described in the methodology article of the lung cancer guidelines – systematische Suche und Bewertung der Literatur – Formulierung und Konsentierung der Empfehlung nach standardisierten Verfahren - <u>Update</u> der Versionen aus 2003 und 2007 <b>Literatursuche:</b> focused primarily on randomized trials, selected metaanalyses, practice guidelines, and reviews. In addition, phase 2 controlled studies that provided relevant information (eg, for toxicity or particular patient subgroups) were included. <b>Suchzeitraum:</b> bis 12/2011 <b>LoE und GoR</b> Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ. Methodology for development of guidelines for lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. <i>Chest</i> . 2013 ; 143 ( 5 )( suppl ): 41S - 50S . <b>Sonstige methodische Hinweise</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>direkte Verknüpfung von Literatur mit Empfehlung nicht durchgängig gegeben</i></li> </ul> <p><b>3. Empfehlungen</b> <b>General Approach</b> (Recommendations adapted from First and Second Editions) 2.1.1. In patients with a good performance status (PS) (ie, Eastern Cooperative Oncology Group [ ECOG] level 0 or 1) and stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC), a platinum-based chemotherapy regimen is recommended based on the survival advantage and improvement in quality of life (QOL) over best supportive care (BSC). <b>.(Grade 1A)</b> 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)</p>

	<p>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. <b>(Grade 1A)</b></p> <p>.</p> <p><b>Second and Third Line Treatment</b></p> <p>4.1.1. In patients with stage IV NSCLC who have good PS (ECOG 0-2), second-line treatment with erlotinib or docetaxel (or equivalent single-agent such as pemetrexed) is recommended <b>(Grade 1A)</b>.</p> <p>4.1.2. In patients with stage IV NSCLC who have good PS (ECOG 0-2), third-line treatment with erlotinib improves survival compared with BSC and is recommended <b>(Grade 1B)</b> .</p> <p>Remark: No recommendation can be given about the optimal chemotherapeutic strategy in patients with stage IV NSCLC who have received three prior regimens for advanced disease.</p> <p><b>Special Patient Populations and Considerations</b></p> <p>5.1.1. In elderly patients (age &gt; 69–79 years) with stage IV NSCLC who have good PS and limited co-morbidities, treatment with the two drug combination of monthly carboplatin and weekly paclitaxel is recommended <b>(Grade 1A)</b> .</p> <p><i>Remark:</i> In patients with stage IV NSCLC who are 80 years or over, the benefit of chemotherapy is unclear and should be decided based on individual circumstances.</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 <b>(Grade 2B)</b> .</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 <b>(Grade 2B)</b> .</p> <p>7.1.1. In patients with stage IV NSCLC early initiation of palliative care is suggested to improve both QOL and duration of survival <b>(Grade 2B)</b> .</p>
--	--

### 3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

**CADTH, 2017 [5].**

pCODR: Final Recommendation: Alectinib

siehe auch: **CADTH, 2017 [4].** Alectinib (Alecensaro) NSCLC; Final Clinical Guidance Report

#### pERC RECOMMENDATION

pERC does not recommend reimbursement of alectinib (Alecensaro) as monotherapy for the treatment of patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have progressed on or are intolerant to crizotinib and have central nervous system (CNS) metastases.

The Committee made this recommendation as it was not confident of the net clinical benefit of alectinib because of limitations in the evidence from available clinical trials. While pERC was confident that alectinib produces a CNS tumour response, the Committee was unable to determine how alectinib compares with other treatments with respect to outcomes important to decision-making, including overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and quality of life.

pERC noted that alectinib aligned with patient values as there is a need for more effective treatment options, other than chemotherapy and whole-brain radiation therapy (WBRT), that have tolerable side effects for patients with ALK-positive NSCLC who have progressed on or are intolerant to crizotinib and have CNS metastases.

pERC concluded that, at the submitted price, alectinib was not cost-effective compared with chemotherapy (pemetrexed with or without cisplatin); however, there was considerable uncertainty in the cost-effectiveness estimates because of a lack of direct comparative effectiveness data in the submitted economic evaluation.

**CADTH, 2017 [7].**

Ceritinib (Zykadia) for Non-Small Cell Lung Cancer; Final recommendation

Siehe auch: **CADTH, 2017 [6].** Ceritinib (Zykadia) for Non-Small Cell Lung Cancer; Final Clinical Guidance Report

#### pERC RECOMMENDATION

pERC recommends reimbursement of ceritinib (Zykadia) monotherapy for patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive locally advanced (not amenable to curative therapy) or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have disease progression on or intolerance to crizotinib conditional on the cost-effectiveness being improved to an acceptable level.

pERC made this recommendation because the Committee was confident of the net clinical benefit of ceritinib, based on statistically significant and clinically meaningful improvements in progression-free survival (PFS) compared to chemotherapy. The Committee acknowledged that quality of life with ceritinib was similar to chemotherapy; however, ceritinib is associated with manageable but not insignificant toxicity compared with chemotherapy. pERC agreed that ceritinib aligned with patient values, as there is a clear unmet need for more effective treatment options. However, the increased toxicity profile compared with chemotherapy tempered pERC's conclusions with respect to alignment with patient values.

The Committee also concluded that, at the submitted price, ceritinib was not cost-effective compared with chemotherapy and would require a substantial price reduction.

---

**CADTH, 2017 [11].**

Osimertinib (Tagrisso) for Non-Small Cell Lung Cancer; Final recommendation

Siehe auch: **CADTH, 2017 [12].** Osimertinib(Tagrisso) for Non-Small Cell Lung Cancer; Final Clinical Guidance Report

**pERC  
RECOMMENDATION**

pERC recommends reimbursement of osimertinib (Tagrisso) in patients with locally advanced or metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) who have progressed on EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy conditional on the cost-effectiveness being improved to an acceptable level.

pERC made this recommendation because the Committee was confident of the net clinical benefit of osimertinib based on a substantial improvement in progression-free survival (PFS) that was statistically significant and clinically meaningful. Osimertinib also had a manageable toxicity profile and, based on the available data, treatment did not result in a decrement or an improvement in patients' quality of life. Osimertinib also aligned with patient values.

The Committee concluded that, at the submitted price, osimertinib was not cost-effective compared with chemotherapy and would require a substantial price reduction.

---

**CADTH, 2016 [14].**

Pembrolizumab (Keytruda) NSCLC; Final Recommendation

Siehe auch: **CADTH, 2016 [13].** Pembrolizumab (Keytruda) NSCLC; Final Clinical Guidance Report

**pERC RECOMMENDATION**

pERC recommends reimbursement of pembrolizumab (Keytruda) conditional on the cost-effectiveness being improved to an acceptable level. Funding should be for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumours express PD-L1 (as determined by a validated test) and who have disease progression on or after cytotoxic chemotherapy. Patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK) genomic tumour aberrations should have disease progression on authorized therapy for these aberrations and cytotoxic chemotherapy prior to receiving pembrolizumab. Patients could receive up to 12 months of pembrolizumab if they experienced an investigator-determined confirmed radiographic disease progression, according to immune-related response criteria after stopping their initial treatment with pembrolizumab due to achievement of a confirmed complete response or having experienced 35 administrations of pembrolizumab. Funding should be for patients with a Tumour Proportion Score (TPS) of PD-L1  $\geq 1\%$  and who have good performance status. Treatment should continue until confirmed disease progression or unacceptable toxicity, or to a maximum

---

**CADTH, 2016 [10].**

Nivolumab (Opdivo) Non-Small Cell Lung Cancer; Final Recommendation

Siehe auch: **CADTH, 2016 [9]**. Nivolumab (Opdivo) Non-Small Cell Lung Cancer; Final Clinical Guidance Report

**PERC  
RECOMMENDATION**

pERC recommends funding nivolumab (Opdivo) conditional on the cost-effectiveness being improved to an acceptable level. Funding should be for the treatment of adult patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with disease progression on or after cytotoxic chemotherapy for advanced disease and have a good performance status. Treatment should continue until confirmed disease progression or unacceptable toxicity.

pERC made this recommendation because it was satisfied that there is a net overall clinical benefit with nivolumab, based on the statistically significant and clinically meaningful improvements in overall survival and objective response rate, a meaningful improvement in the toxicity profile, and at least stable quality of life compared with docetaxel. The Committee was satisfied that nivolumab also aligned with patient values.

pERC concluded that nivolumab compared with docetaxel could not be considered cost-effective in patients with advanced or metastatic NSCLC with disease progression on or after cytotoxic chemotherapy.

**CADTH, 2014 [8]**. Crizotinib (Xalkori) Resub Advanced NSCLC; Final Clinical Guidance Report

### 1.3 Conclusions

The Clinical Guidance Panel concluded that there is a net overall benefit to crizotinib in treatment of patients with ALK-positive advanced or metastatic NSCLC as second-line systemic therapy. Crizotinib has demonstrated a clear clinically and statistically significant benefit in terms of progression-free survival compared to standard second-line chemotherapy in one Phase III randomised study.

---

**Baumann et al., 2016 [3]**.

Pembrolizumab (Keytruda®) in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)

KEYNOTE-010 reports superior efficacy (OS, PFS and RR) with fewer side effects for PD-L1 positive patients, defined as an expression of  $\geq 50\%$  by means of an FDA-specified test compared to docetaxel. Besides the challenge of defining a PD-L1 expression cut-off value or other predictive biomarkers for response, and technical issues in regard to PD-L1 testing, generalizability is unclear as only relatively young patients with an ECOG of 0 or 1 have been included in the KEYNOTE-010 trial. Additionally, the benefit for patients with an EGFR mutation has to be further examined. Patient-relevant outcomes (such as QoL) are still missing but shall be measured in an ongoing trial. Also, the evaluation of safety and efficacy of combination therapies is ongoing.

---

**McGahan L et al., 2017 [62]**.

Atezolizumab (Tecentriq®) in previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC)

Overall, with the exception of those with EGFR mutations, atezolizumab increases OS and DOR in previously treated NSCLC patients regardless of PD-L1 expression or histology, with a favourable safety profile compared to docetaxel. There is no evidence regarding quality of life, patient reported outcome measures or patient reported experience measures to determine whether atezolizumab provides clinically significant improvement in the symptoms or severity of NSCLC. Results from OAK hold limited external validity as participants are not entirely generalizable to clinical practice. Longer trials are needed that directly compare the safety and efficacy of atezolizumab versus other immunotherapies such as nivolumab or pembrolizumab, or docetaxel in combination with nintedanib or ramucirumab.

---

**Nachtnebel et al., 2015 [63].**

Nivolumab (Nivolumab BMS®) for the second-line therapy of metastatic squamous non-small cell lung cancer

Overall, improved outcomes in all assessed endpoints were demonstrated in the CheckMate 017 trial, with fewer AEs in comparison to standard secondline chemotherapy. It is likely that the drug will become the new standard for the treatment of non-squamous NSCLC. Nonetheless, high costs are incurred, data for patient-reported outcomes have not been published yet and long-term adverse effects of immune therapies are unknown.

## 4 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 analyt*[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])))

## Referenzen

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](http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations&printable=yes).
3. **Baumann M, Grössmann N.** Pembrolizumab (Keytruda®) in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [online]. In: Health Technology Assessment Database. Wien (AUT): Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBIHTA); 2016. [Zugriff: 26.09.2017]. (DSD: Horizon Scanning in Oncology; Band 58). URL: <http://eprints.hta.lbg.ac.at/1086/>.
4. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Alectinib (Alecensaro) NSCLC; Final Clinical Guidance Report [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2017. [Zugriff: 13.03.2018]. (pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_alectinib\\_alecensaro\\_nsclc\\_fn\\_cgr.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_alectinib_alecensaro_nsclc_fn_cgr.pdf).
5. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Alectinib (Alecensaro) NSCLC; Final recommendation [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2017. [Zugriff: 13.03.2018]. (pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_alectinib\\_alecensaro\\_nsclc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_alectinib_alecensaro_nsclc_fn_rec.pdf).
6. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Ceritinib (Zykadia) for Non-Small Cell Lung Cancer; Final Clinical Guidance Report [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2017. [Zugriff: 13.03.2018]. (pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_ceritinib\\_zykadia\\_nsclc\\_resub\\_fn\\_cgr.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ceritinib_zykadia_nsclc_resub_fn_cgr.pdf).
7. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Ceritinib (Zykadia) for Non-Small Cell Lung Cancer; Final recommendation [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2017. [Zugriff: 13.03.2018]. (pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_ceritinib\\_zykadia\\_nsclc\\_resub\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ceritinib_zykadia_nsclc_resub_fn_rec.pdf).
8. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Crizotinib (Xalkori) Resub Advanced NSCLC; Final Clinical Guidance Report [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2014. [Zugriff: 13.03.2018]. (pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)). URL: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-xalkoriresub-fn-cgr.pdf>.
9. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Nivolumab (Opdivo) Non-Small Cell Lung Cancer; Final Clinical Guidance Report [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2016. [Zugriff: 13.03.2018]. (pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab\\_opdivo\\_nsclc\\_fn\\_cgr.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_nsclc_fn_cgr.pdf).
10. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Nivolumab (Opdivo) Non-Small Cell Lung Cancer; Final Recommendation [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2016.

- [Zugriff: 13.03.2018]. (pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab\\_opdivo\\_nslc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_nslc_fn_rec.pdf).
11. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Osimertinib (Tagrisso) for Non-Small Cell Lung Cancer; Final recommendation [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2017. [Zugriff: 13.03.2018]. (pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_osimertinib\\_tagrisso\\_nslc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_osimertinib_tagrisso_nslc_fn_rec.pdf).
  12. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Osimertinib(Tagrisso) for Non-Small Cell Lung Cancer; Final Clinical Guidance Report [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2017. [Zugriff: 13.03.2018]. (pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_osimertinib\\_tagrisso\\_nslc\\_fn\\_cgr.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_osimertinib_tagrisso_nslc_fn_cgr.pdf).
  13. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Pembrolizumab (Keytruda) NSCLC; Final Clinical Guidance Report [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2016. [Zugriff: 13.03.2018]. (pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_pembrolizumab\\_keytruda\\_nslc\\_fn\\_cgr.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_nslc_fn_cgr.pdf).
  14. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Pembrolizumab (Keytruda) NSCLC; Final Recommendation [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2016. [Zugriff: 13.03.2018]. (pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_pembrolizumab\\_keytruda\\_nslc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_nslc_fn_rec.pdf).
  15. **Crequit P, Chaimani A, Yavchitz A, Attiche N, Cadranel J, Trinquart L, et al.** Comparative efficacy and safety of second-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med* 2017;15(1):193.
  16. **Ellis PM, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, Ung YC, Group LDS.** Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa), Erlotinib (Tarceva), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline [online]. 7-9, Vers. 2. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO);, 2014. [Zugriff: 13.03.2018]. (Evidence-Based Series). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34353>.
  17. **Ellis PM, Vella ET, Ung YC.** Immune Checkpoint Inhibitors for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin Lung Cancer* 2017;18(5):444-459 e441.
  18. **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>.
  19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) vom 04.02.2016 [online]. Berlin (GER): CrizotinibG-BA; 2016. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2491/2016-02-04\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_2015-07-15-D-184\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2491/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_BAnz.pdf).
  20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib (Neubewertung nach Fristablauf) vom 19.10.2018 [online]. Berlin (GER):

- G-BA; 2018. [Zugriff: 25.06.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/286/>.
21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (Neubewertung nach Fristablauf) vom 15.12.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2802/>.
  22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie) vom 20.10.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/232/>.
  23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib vom 15.09.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2700/>.
  24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib vom 5. November 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2375/2015-11-05\\_AM-TL-XII\\_Afatinib\\_2015-05-15-D-163.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2375/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163.pdf).
  25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ceritinib (Ablauf der Befristung) vom 16.03.2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2876/>.
  26. **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/>.
  27. **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/>.
  28. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 18.06.2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/155/>.
  29. **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 : nicht -

- kleinzelliges Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie) vom 02. Februar 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2853/>.
30. **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/>.
  31. **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 - Alectinib vom 19.10.2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 27.06.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/285/>.
  32. **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 - Atezolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 16.03.2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 20.03.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/314/>.
  33. **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 – Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet Lungenkarzinom) vom 01.09.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2621/2016-06-16\\_AM-RI-XII\\_Crizotinib\\_nAWG\\_D-205.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2621/2016-06-16_AM-RI-XII_Crizotinib_nAWG_D-205.pdf).
  34. **Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Dwan K, Beale S, Hockenhull J, et al.** Erlotinib and gefitinib for treating non-small cell lung cancer that has progressed following prior chemotherapy (review of NICE technology appraisals 162 and 175): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(47):1-134.
  35. **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.
  36. **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.
  37. **Hong S, Tan M, Wang S, Luo S, Chen Y, Zhang L.** Efficacy and safety of angiogenesis inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(5):909-921.
  38. **Huang G, Sun X, Liu D, Zhang Y, Zhang B, Xiao G, et al.** The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy versus docetaxel for pretreated advanced NSCLC: a meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(3):4239-4248.
  39. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Addendum zum Auftrag A15-32 Nivolumab; A15-58 [online]. 13.01.2016. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 13.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 356). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-58\\_Nivolumab\\_Addendum-zum-Auftrag-A15-32.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-58_Nivolumab_Addendum-zum-Auftrag-A15-32.pdf).
  40. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Addendum zum Auftrag A17-19 (Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)); Addendum; Auftrag A17-44 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 27.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 546).

URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-44\\_Alectinib\\_Addendum-zum-Auftrag-A17-19\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-44_Alectinib_Addendum-zum-Auftrag-A17-19_V1-0.pdf).

41. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A17-50 (Atezolizumab, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom); Addendum; Auftrag A18-09 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2018. [Zugriff: 26.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 597). URL: [https://www.iqwig.de/download/A18-09\\_Atezolizumab\\_Addendum-zum-Auftrag-A17-50\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-09_Atezolizumab_Addendum-zum-Auftrag-A17-50_V1-0.pdf)
42. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-17 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 13.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 318). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-41\\_Afatinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
43. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-19 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 27.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 526). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-19\\_Alectinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-19_Alectinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
44. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Atezolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-50 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2018. [Zugriff: 26.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 576 ). URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a17-50-atezolizumab-nicht-kleinzelliges-lungenkarzinom-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v.8153.html>
45. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf der Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-62 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 13.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 471). URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1688/2017-01-02\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ceritinib-2016-10-01-D-259.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1688/2017-01-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Ceritinib-2016-10-01-D-259.pdf).
46. **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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1711/Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib-2016-10-01-D-261.pdf).
47. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Crizotinib (NSCLC) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf der Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-41 [online]. 27.09.2016. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 13.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 440). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-59\\_Crizotinib-neues-Anwendungsgebiet\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-59_Crizotinib-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
48. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dabrafenib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-17 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 25.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 524). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-17\\_Dabrafenib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-17_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf)
49. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nintedanib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-01 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 13.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 290). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-01\\_Nintedanib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-01_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).

50. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag 15-32 [online]. 12.11.2015. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 13.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 338). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-32\\_Nivolumab-neues-AWG\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-32_Nivolumab-neues-AWG_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
51. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Osimertinib (Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-14 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 19.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 402). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-14\\_Osimertinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-14_Osimertinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
52. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Osimertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A17-20 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 25.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 527). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-20\\_Osimertinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-20_Osimertinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf)
53. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-55 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 13.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 459). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-55\\_Pembrolizumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-55_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
54. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ramucirumab (Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-11 [online]. 30.05.2016. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 13.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 398). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-11\\_Ramucirumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-11_Ramucirumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
55. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Trametinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-16 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 25.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 523). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-16\\_Trametinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-16_Trametinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
56. **Jiang Q, Xie M, He M, Yan F, Zhang X, Yu S.** Anti-PD-1/PD-L1 antibodies versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer. *Oncotarget* 2018;9(7):7672-7683.
57. **Lee JK, Hahn S, Kim DW, Suh KJ, Keam B, Kim TM, et al.** Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA* 2014;311(14):1430-1437.
58. **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/>.
59. **Li G, Gao S, Sheng Z, Li B.** The Efficacy of Single-Agent Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Biologically Selected Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 19 Randomized Controlled Trials. *Chemotherapy* 2016;61(4):179-189.

60. **Li N, Yang L, Ou W, Zhang L, Zhang SL, Wang SY.** Meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors compared with chemotherapy as second-line treatment in pretreated advanced non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2014;9(7):e102777.
61. **Ma H, Tian X, Zeng XT, Zhang Y, Wang Y, Wang F, et al.** The Efficacy of Erlotinib Versus Conventional Chemotherapy for Advanced Nonsmall-Cell Lung Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review With Meta-Regression and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(2):e2495.
62. **Mc Gahan L.** Atezolizumab (Tecentriq®) für vorbehandelte PatientInnen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom [online]. Wien (AUT): Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBIHTA); 2017. [Zugriff: 13.03.2017]. (DSD: Horizon Scanning in Oncology; Band 68). URL: <http://eprints.hta.lbg.ac.at/1120/>.
63. **Nachtnebel A.** Nivolumab (Nivolumab BMS®) for the second-line therapy of metastatic squamous non-small cell lung cancer [online]. In: Health Technology Assessment Database. Wien (AUT): Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA); 2015. [Zugriff: 26.09.2017]. (DSD\_HSO; Band 53). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32016000488/frame.html>.
64. **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](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
65. **Peng TR, Tsai FP, Wu TW.** Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int Immunopharmacol* 2017;49:85-94.
66. **Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM.** Anti-epidermal-growth-factor-receptor agents and complete responses in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 17 phase III randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2015;31(1):25-33.
67. **Ramos-Esquivel A, van der Laat A, Rojas-Vigott R, Juarez M, Corrales-Rodriguez L.** Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *ESMO Open* 2017;2(3):e000236.
68. **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>.
69. **Sheng J, Yang Y, Ma Y, Yang B, Zhang Y, Kang S, et al.** The efficacy of combining antiangiogenic agents with chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer who failed first-line chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(6):e0127306.
70. **Sheng J, Yang YP, Yang BJ, Zhao YY, Ma YX, Hong SD, et al.** Efficacy of Addition of Antiangiogenic Agents to Taxanes-Containing Chemotherapy in Advanced Nonsmall-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis and Systemic Review. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(31):e1282.
71. **Sheng J, Yang YP, Zhao YY, Qin T, Hu ZH, Zhou T, et al.** The Efficacy of Combining EGFR Monoclonal Antibody With Chemotherapy for Patients With Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis From 9 Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(34):e1400.

72. **Sheng Z, Zhang Y.** The Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor: A Meta-analysis of 25 RCTs. *Am J Clin Oncol* 2017;40(4):362-369.
73. **Shi L, Tang J, Tong L, Liu Z.** Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lung Cancer* 2014;83(2):231-239.
74. **Sim EH, Yang IA, Wood-Baker R, Bowman RV, Fong KM.** Gefitinib for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(1):Cd006847. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006847.pub2/abstract>.
75. **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.
76. **Su Q, Sun Z, Zhang C, Hou Y, Cao B.** PD-1/PD-L1 antibodies efficacy and safety versus docetaxel monotherapy in advanced NSCLC patients after first-line treatment option: systems assessment. *Oncotarget* 2017;8(35):59677-59689.
77. **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.
78. **Vale CL, Burdett S, Fisher DJ, Navani N, Parmar MK, Copas AJ, et al.** Should Tyrosine Kinase Inhibitors Be Considered for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Wild Type EGFR? Two Systematic Reviews and Meta-Analyses of Randomized Trials. *Clin Lung Cancer* 2015;16(3):173-182 e174.
79. **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](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_206_lung_cancer.pdf).
80. **Wu D, Duan C, Wu F, Chen L, Chen S.** Which treatment is preferred for advanced non-small-cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor in second-line therapy? A meta-analysis comparing immune checkpoint inhibitor, tyrosine kinase inhibitor and chemotherapy. *Oncotarget* 2017;8(39):66491-66503.
81. **Xiao BK, Yang JY, Dong JX, Ji ZS, Si HY, Wang WL, et al.** Meta-analysis of seven randomized control trials to assess the efficacy and toxicity of combining EGFR-TKI with chemotherapy for patients with advanced NSCLC who failed first-line treatment. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(7):2915-2921.
82. **Xu JL, Jin B, Ren ZH, Lou YQ, Zhou ZR, Yang QZ, et al.** Chemotherapy plus Erlotinib versus Chemotherapy Alone for Treating Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(7):e0131278.
83. **Yu S, Xu Q, Yuan Y, Li X, Cai H.** Erlotinib-based targeted dual agent versus erlotinib alone in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2016;32(12):1927-1934.

84. **Zhang TT, Wang RM, Yang Z, Chen GB.** Dual inhibiting EGFR and VEGF pathways versus EGFR-TKIs alone in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Transl Oncol* 2016;18(6):576-581.
85. **Zhao N, Zhang XC, Yan HH, Yang JJ, Wu YL.** Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer* 2014;85(1):66-73.
86. **Zhong A, Xiong X, Shi M, Xu H.** The efficacy and safety of pemetrexed-based doublet therapy compared to pemetrexed alone for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an updated meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:3685-3693.
87. **Zhou GW, Xiong Y, Chen S, Xia F, Li Q, Hu J.** Anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy for pretreated advanced nonsmall-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(35):e4611.
88. **Zhuansun Y, Huang F, Du Y, Lin L, Chen R, Li J.** Anti-PD-1/PD-L1 antibody versus conventional chemotherapy for previously-treated, advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis* 2017;9(3):655-665.