

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

Nintedanib

Vom 18. Juni 2015

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	9
4. Verfahrensablauf	9
5. Beschluss	12
6. Anhang	24
6.1 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger	24
B. Bewertungsverfahren	33
1. Bewertungsgrundlagen	33
2. Bewertungsentscheidung	33
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
2.2 Nutzenbewertung	33
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	33
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33
2.2.4 Therapiekosten	33
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	34
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	35
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	40
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	41

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	41
4.1	Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	44
5.2	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH	75
5.3	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA	79
5.4	Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	94
5.5	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	101
5.6	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	107
5.7	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	112
5.8	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.	127
5.9	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.	132
5.10	Stellungnahme von Priv.-Doz. Dr. med M. Reck.....	137
5.11	Stellungnahme von Pfizer Pharma GmbH.....	148
5.12	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	152
D.	Anlagen.....	168
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	168
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	191

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Nintedanib ist der 1. Januar 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 30. Dezember 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2015 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nintedanib (Vargatef®) gemäß Fachinformation:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

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

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

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

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

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

Bevacizumab, Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin

Zusätzlich zu den obengenannten Wirkstoffen besteht für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen die Möglichkeit einer Therapie mit Erlotinib oder Gefitinib, für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen ist Crizotinib eine weitere zugelassene Therapieoption.

Mit Afatinib steht eine, für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Afatinib wird deshalb vom G-BA noch nicht als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet von Nintedanib angesehen.

- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.
- zu 3. Für das Anwendungsgebiet NSCLC liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen vor:
- Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 5. Mai 2015): Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)

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

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

- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien und Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien für die vorliegende Indikation sowie den Stellungnahmen maßgeblicher medizinischer Fachgesellschaften abgebildet.

Laut der vorliegenden Evidenz profitieren Patienten mit NSCLC ohne Vorbehandlung grundsätzlich von einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum im Sinne einer Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Für Patienten mit NSCLC, bei denen nach einer (Platin-basierten) Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz mit Docetaxel, Pemetrexed, Erlotinib, Gefitinib und Crizotinib, teilweise in Abhängigkeit von vorliegenden Driver-Mutationen, mehrere Therapieoptionen zur Verfügung. Eine Überlegenheit im therapeutischen Nutzen für Gefitinib oder Erlotinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, weshalb diese als alternative Vergleichstherapien bestimmt worden sind. Für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen sieht der G-BA neben Crizotinib auch eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed als zweckmäßige Vergleichstherapie an, da in der Versorgung noch nicht flächendeckend alle Patienten routinemäßig auf aktivierende ALK-Mutationen untersucht werden.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Nintedanib umfasst nur Patienten mit NSCLC, die eine Adenokarzinom-Histologie aufzeigen und nach einer Erstlinienchemotherapie grundsätzlich für eine Therapie mit Docetaxel geeignet sein müssen. Das Patientenkollektiv zeichnet sich also durch einen vergleichsweise guten Allgemeinzustand und das gehäufte Auftreten bestimmter Treibermutationen (z.B. aktivierende EGFR- und ALK-Mutationen) aus.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der Pivotal-Studie LUME-Lung 1.

Bei der Studie LUME-Lung 1 handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem NSCLC nach Versagen einer Erstlinienchemotherapie untersuchte. Bei Studienbeginn befand sich die Mehrheit der Patienten im Tumorstadium IV, etwa 70 % der Patienten wies einen ECOG²-Performance Status von 1 auf. Der Anteil von Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen war gering (ca. 7 %). Patienten mit symptomatischer ZNS-Metastasierung zu Studienbeginn wurden gemäß den Ausschlusskriterien der Studie LUME-Lung 1 nicht untersucht.

Insgesamt wurden 1314 Patienten einer Behandlung mit Nintedanib plus Docetaxel oder Placebo plus Docetaxel randomisiert zugeteilt. Von diesen Patienten wiesen 658 ein Adenokarzinom auf. Da Nintedanib in Kombination mit Docetaxel nur für Patienten mit Adenokarzinom-Histologie zugelassen ist, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die entsprechende Teilpopulation dieser Patienten berücksichtigt. Der überwiegende Teil der Studienpatienten war nicht auf vorhandene Treibermutationen (insbesondere aktivierende EGFR-Mutationen) getestet. Inwieweit dies noch dem deutschen Versorgungskontext entspricht, ist unklar. Die Studienergebnisse werden dadurch jedoch nicht in Frage gestellt.

Nintedanib wurde in einer Dosis von zweimal täglich 200 mg an den Tagen 2 bis 21 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus eingesetzt. Die Placebo-Gabe im Vergleichsarm erfolgte analog zum Interventionsarm. In beiden Behandlungsgruppen wurde Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m² intravenös an Tag 1 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus verabreicht. Die Studienmedikation sollte fortgesetzt werden bis eine Krankheitsprogression festgestellt wurde oder nichtakzeptable unerwünschte Ereignisse (UE) auftraten.

Primärer Endpunkt der Studie LUME-Lung 1 war das progressionsfreie Überleben (PFS). Die Daten aller Patienten flossen auch nach der Beendigung der Studienmedikation in die Auswertung des Gesamtüberlebens ein. Die Erhebung anderer Daten erfolgte endpunktspezifisch über das

² Eastern Cooperative Oncology Group

Behandlungsende hinaus. UE wurden bis 28 Tage nach dem Behandlungsende erhoben. Daten zur Symptomatik und Lebensqualität wurden bis zur ersten Follow-up Visite ca. 6 bis 8 Wochen nach Beendigung der Studienmedikation erfasst. Die Studie LUME-Lung 1 war zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen, die Daten im Dossier basieren auf den Analysen des 2. Datenschnittes.

Für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal *Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn*. Nur Patienten ohne Hirnmetastasen zeigten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nintedanib. Zusätzlich zeigten sich für dieses Merkmal Belege auf Effektmodifikation in der Endpunktkategorie Morbidität (Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik). Für die Endpunkte Appetitverlust sowie Übelkeit und Erbrechen wurden statistisch signifikante Nachteile einer Therapie mit Nintedanib bei Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen deutlich.

Der Anteil der Studienteilnehmer mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Studienbeginn ist allerdings zu gering, um gesicherte Aussagen isoliert für diese Patientensubgruppe treffen zu können (49 von 658). Dies zeigt sich insbesondere am breiten Konfidenzintervall des Effektschätzers für den Endpunkt Gesamtüberleben. Weiterhin stellt sich die Gruppe der Patienten mit Hirnmetastasen in der Versorgungspraxis als äußerst heterogen bezüglich Anzahl und Lokalisation der Metastasen dar und vielfach ist zu Beginn einer Zweitlinientherapie nicht bekannt, ob ein Patient asymptomatische Hirnmetastasen aufzeigt. Es ist deshalb sowohl aus methodischer Sicht als auch aus Versorgungssicht sachgerecht, den Zusatznutzen von Nintedanib für eine Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet zu bestimmen und nicht in zwei Subgruppen zu differenzieren.

Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit zu Behandlungsbeginn asymptomatischen Hirnmetastasen nicht von einer Behandlung mit Nintedanib profitieren. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der Relevanz dieser Patientengruppe in der Versorgungspraxis als kritisch anzusehen und sollte deshalb bei der Entscheidung für eine palliative Therapie berücksichtigt werden.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel für das zugelassene Anwendungsgebiet wie folgt bewertet:

Für Nintedanib in Kombination mit Docetaxel liegt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als „gering“ ein.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine statistisch signifikante, aber gering ausgeprägte Verlängerung der medianen Überlebensdauer festzustellen ist.

Ergebnisse der Studie LUME-Lung 1 auf Endpunktebene:

Mortalität

Gesamtüberleben

Die mediane Überlebenszeit unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel betrug 12,6 Monate versus 10,3 Monate unter Placebo plus Docetaxel (HR = 0,83; 95 % KI [0,70; 0,99]; p = 0,036). Die Behandlung mit Nintedanib führte damit zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 2,3 Monate.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal *Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn* (Interaktionstest $p = 0,125$).

Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn

Die mediane Überlebenszeit unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel betrug 13,5 Monate versus 10,3 Monate unter Placebo plus Docetaxel (HR = 0,80; 95 % KI [0,67; 0,96]; $p = 0,015$). Die Behandlung mit Nintedanib führte damit zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 3,2 Monate.

Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn

Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt der Studie. Das mediane PFS betrug 4,2 Monate unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel versus 2,8 Monate im Kontrollarm unter Placebo plus Docetaxel (HR = 0,84; 95 % KI [0,71; 1,00]; $p = 0,049$). Daraus ergibt sich ein Unterschied von 1,4 Monaten zugunsten der Behandlung im Interventionsarm.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim PFS nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.

Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)

Diarrhoe: Für den Endpunkt Diarrhoe zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nintedanib [2,1 Monate in der Interventionsgruppe versus 4,2 Monate in der Kontrollgruppe (HR = 1,9; 95 % KI [1,54; 2,34]; $p < 0,001$)].

Appetitverlust: Für den Endpunkt Appetitverlust waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe festzustellen. Es zeigte sich allerdings ein Beleg auf Effektmodifikation durch das Merkmal *Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn* (Interaktionstest $p = 0,043$).

Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn

In der Gruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn

Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Nintedanib. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Endpunktes Appetitverlust betrug 1,6 Monate unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel versus 2,8 Monate im Kontrollarm unter Placebo plus Docetaxel (HR = 2,35; 95 % KI [1,12; 4,94]; $p = 0,024$).

Übelkeit und Erbrechen: Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nintedanib [2,8 Monate in der Interventionsgruppe versus 3,8 Monate in der Kontrollgruppe (HR = 1,23; 95 % KI [1,00; 1,50]; $p = 0,047$)].

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal *Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn* (Interaktionstest $p = 0,031$).

Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn

In der Gruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn

Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Nintedanib. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Endpunktes

Übelkeit und Erbrechen betrug 1,6 Monate unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel versus 4,1 Monate im Kontrollarm unter Placebo plus Docetaxel (HR = 2,72; 95 % KI [1,26; 5,86]; p = 0,011).

Für die Endpunkte Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen und Obstipation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)

Schmerzen (Arm/Schulter): Für den Endpunkt Schmerzen (Arm/Schulter) zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nintedanib. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Endpunktes Schmerzen (Arm/Schulter) betrug 5,8 Monate unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel versus 4,2 Monate im Kontrollarm unter Placebo plus Docetaxel (HR = 0,80; 95 % KI [0,63; 1,00]; p = 0,046).

Für die Endpunkte Bluthusten, Dyspnoe, Haarausfall, Husten, Mundschmerzen, Periphere Neuropathie, Schluckbeschwerden, Schmerzen (Brust) und Schmerzen (andere) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Gesundheitszustand über die VAS (visuelle Analogskala) des EQ-5D

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Nebenwirkungen

Hinsichtlich der Endpunkte UEs CTCAE-Grad ≥ 3 , SUEs gesamt und Therapieabbrüche aufgrund von UEs zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Fazit:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel auf Basis einer Gesamtschau der Effekte auf patientenrelevante Endpunkte unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als „gering“ ein.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine statistisch signifikante, aber gering ausgeprägte Verlängerung der medianen Überlebensdauer (Gesamtüberleben) aus den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegten Daten der Phase-III-Studie LUME-Lung 1 hervorgeht.

Die negativen und positiven Effekte einer Therapie mit Nintedanib, eine kürzere Zeitspanne bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptome Diarrhoe sowie Übelkeit und Erbrechen, eine längere Zeitspanne bis zur Verschlechterung der Schmerzsymptomatik (Arm/Schulter) sind nicht in einer Weise ausgeprägt, die Einschätzung zum therapielevanten Nutzen infrage zu stellen. In Bezug auf Endpunkte der Kategorie Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt sich kein Hinweis auf einen Nachteil für eine Therapie mit Nintedanib.

Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird aufgrund des Vorliegens einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie als „Hinweis“ eingestuft.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde. Die genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage sind präzisere Angaben nicht möglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit zu Behandlungsbeginn asymptomatischen Hirnmetastasen nicht von einer Behandlung mit Nintedanib profitieren.

Auch Patienten mit zu Behandlungsbeginn symptomatischen Hirnmetastasen sind vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Nintedanib mit umfasst. Da diese Patientengruppe jedoch in der Studie LUME-Lung 1 nicht untersucht wurde, liegen keine Daten zur Bewertung des Nutzens von Nintedanib für diese Patienten vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2015). Der Kostenangabe für die Behandlung mit Nintedanib wird die entsprechend der Fachinformation für Vargatef® (Stand: März 2015) empfohlene Dosierung zugrunde gelegt. Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert werden, wird ein Standardpatient (gemäß Mikrozensus 2013) mit einer Körperoberfläche von 1,89 m² und einem Gewicht von 76,3 kg zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

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

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichs-therapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 6. Dezember 2013, eingegangen am 10. Dezember 2013, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Februar

2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 19. Februar 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. November 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 30. Dezember 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Nintedanib ist der 1. Januar 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Januar 2015 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 Nintedanib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. März 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Mai 2015 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 9. Juni 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	5. Mai 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Mai 2015 2. Juni 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Juni 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Juni 2015

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 – Nintedanib

Vom 18. Juni 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2015 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 23. Juni 2015 (BAnz AT 08.07.2015 B5), wie folgt zu ändern:

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

Nintedanib

Beschluss vom: 18. Juni 2015

In Kraft getreten am: 18. Juni 2015

BAnz AT 23.07.2015 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed

oder

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

oder

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel:

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

Ergebnisse der Studie LUME-Lung 1 nach Endpunkten¹:

Endpunkt	Interventionsgruppe Nintedanib + Docetaxel		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamtüberleben (OS)					
Gesamtüberleben	322	12,6 [10,6; 15,1] 259 (80,4)	336	10,3 [8,6; 12,2] 276 (82,1)	0,83 [0,70; 0,99] 0,036 AD: 2,3 Monate
Effektmodifikation durch das Merkmal <i>Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i> (Interaktionstest p = 0,125) für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i>					
<i>[Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn]</i>	296	13,5 [5,6; 24,6] 235 (79,4)	313	10,3 [5,5; 19,9] 258 (82,4)	0,80 [0,67; 0,96] 0,015 AD: 3,2 Monate
<i>[Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn]</i>	26	6,8 [5,1; 17,9] 24 (92,3)	23	11,6 [5,7; 19,9] 18 (78,3)	1,27 [0,67; 2,38] 0,460
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)²					
Progressionsfreies Überleben	322	4,2 [3,6; 4,4] 255 (79,2)	336	2,8 [2,6; 3,2] 267 (79,5)	0,84 [0,71; 1,00] 0,049 AD: 1,4 Monate
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik³					
Appetitverlust	322	2,1 [1,9; 2,8] 194 (60,2)	336	3,0 [2,3; 3,8] 180 (53,6)	1,15 [0,94; 1,40] 0,178
Effektmodifikation durch das Merkmal <i>Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i> (Interaktionstest p = 0,043) für den Endpunkt <i>Appetitverlust</i>					
<i>[Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn]</i>	296	2,2 [1,9; 2,9] 173 (58,4)	313	3,0 [2,3; 4,1] 169 (54,0)	1,08 [0,87; 1,33] 0,477
<i>[Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn]</i>	26	1,6 [0,8; 3,4] 21 (80,8)	23	2,8 [1,4; n. b.] 11 (47,8)	2,35 [1,12; 4,94] 0,024

Endpunkt	Interventionsgruppe Nintedanib + Docetaxel		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Diarrhoe	322	2,1 [1,5; 2,3] 219 (68,0)	336	4,2 [3,5; 5,6] 154 (45,8)	1,90 [1,54; 2,34] < 0,001
Dyspnoe	322	3,6 [2,8; 4,9] 177 (55,0)	336	3,6 [3,1; 4,9] 166 (49,4)	1,05 [0,85; 1,30] 0,633
Fatigue	322	1,4 [1,4; 1,9] 230 (71,4)	336	2,1 [1,4; 2,4] 211 (62,8)	1,15 [0,95; 1,38] 0,141
Schlaflosigkeit	322	3,6 [2,8; 4,5] 176 (54,7)	336	3,5 [2,9; 4,2] 171 (50,9)	0,98 [0,80; 1,21] 0,866
Schmerzen	322	2,8 [2,3; 3,7] 206 (64,0)	336	2,8 [2,1; 3,5] 196 (58,3)	0,94 [0,77; 1,14] 0,527
Übelkeit / Erbrechen	322	2,8 [2,2; 3,5] 197 (61,2)	336	3,8 [3,0; 4,4] 173 (51,5)	1,23 [1,00; 1,50] 0,047
Effektmodifikation durch das Merkmal <i>Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i> (Interaktionstest p = 0,031) für den Endpunkt <i>Übelkeit / Erbrechen</i>					
<i>[Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn]</i>	296	2,9 [2,2; 3,6] 177 (59,8)	313	3,7 [2,9; 4,4] 162 (51,8)	1,15 [0,93; 1,42] 0,196
<i>[Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn]</i>	26	1,6 [0,9; 3,7] 20 (76,9)	23	4,1 [2,5; 24,0] 11 (47,8)	2,72 [1,26; 5,86] 0,011
Obstipation	322	5,1	336	4,9	0,91

Endpunkt	Interventionsgruppe Nintedanib + Docetaxel		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
		[4,1; 7,6] 145 (45,0)		[3,6; 6,4] 140 (41,7)	[0,72; 1,14] 0,401

Endpunkt	Interventionsgruppe Nintedanib + Docetaxel		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik ³					
Bluthusten	322	14,0 [7,8; n. b.] 98 (30,4)	336	9,0 [7,2; 11,8] 100 (29,8)	0,90 [0,68; 1,19] 0,455
Dyspnoe	322	1,8 [1,4; 2,2] 222 (68,9)	336	2,1 [1,5; 2,2] 220 (65,5)	1,03 [0,86; 1,25] 0,714
Haarausfall	322	1,4 [1,2; 1,6] 218 (67,7)	336	1,0 [0,8; 1,4] 230 (68,5)	0,87 [0,72; 1,04] 0,109
Husten	322	4,2 [3,3; 5,7] 168 (52,2)	336	4,2 [3,4; 5,1] 166 (49,4)	0,97 [0,78; 1,20] 0,764
Mundschmerzen	322	4,3 [2,9; 6,0] 156 (48,4)	336	4,2 [3,5; 5,6] 145 (43,2)	1,02 [0,81; 1,28] 0,847
Periphere Neuropathie	322	3,5 [2,8; 4,3] 176 (54,7)	336	3,7 [2,9; 4,5] 161 (47,9)	1,02 [0,83; 1,27] 0,831
Schluckbeschwerden	322	7,9 [4,9; 10,9] 132 (41,0)	336	5,6 [4,2; 7,1] 136 (40,5)	0,92 [0,72; 1,17] 0,480
Schmerzen (Arm / Schulter)	322	5,8 [4,3; 8,7] 143 (44,4)	336	4,2 [3,6; 4,9] 160 (47,6)	0,80 [0,63; 1,00] 0,046
Schmerzen (Brust)	322	4,2 [2,8; 5,7] 170 (52,8)	336	4,2 [3,4; 5,0] 157 (46,7)	1,03 [0,83; 1,28] 0,775
Schmerzen (andere)	322	5,1 [3,8; 6,2] 150 (46,6)	336	4,1 [3,4; 5,5] 153 (45,5)	0,86 [0,69; 1,08] 0,184

Endpunkt	Interventionsgruppe Nintedanib + Docetaxel		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Gesundheitszustand über die VAS des EQ-5D					
- kein statistisch signifikanter Unterschied					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität					
- keine statistisch signifikanten Unterschiede					

Endpunkt	Interventionsgruppe Nintedanib + Docetaxel		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Tage (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Tage (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Nebenwirkungen					
UEs gesamt	320	7,0 [5,0; 8,0] 308 (96,3)	333	8,0 [7,0; 8,0] 314 (94,3)	-
SUEs gesamt	320	n. b. 111 (34,7)	333	n. b. 107 (32,1)	1,01 [0,78; 1,32] 0,932
UEs CTCAE-Grad ≥ 3	320	27,0 [21,0; 29,0] 243 (75,9)	333	29,0 [15,0; 40,0] 228 (68,5)	1,10 [0,92; 1,32] 0,266
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	320	n. b. 67 (20,9)	333	n. b. 59 (17,7)	1,08 [0,76; 1,54] 0,656

¹ Daten aus: IQWiG Dossierbewertung A15-01

² Daten aus: Dossier Nintedanib Modul 4A

³ Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

Verwendete Abkürzungen: AD: absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PFS: progressionsfreies Überleben; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Endpunkt	Interventionsgruppe Nintedanib + Docetaxel		Kontrollgruppe Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Er- eignissen n (%)
UEs CTCAE-Grad ≥ 3 die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einer Gruppe auftraten				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (z.B. Neutropenie, febrile Neutropenie)	320	64 (20,0)	333	58 (17,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z.B. Diarrhoe)	320	33 (10,3)	333	24 (7,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	320	42 (13,1)	333	32 (9,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	320	21 (6,5)	333	18 (5,4)
Untersuchungen (z.B. Alaninaminotransferase erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt)	320	145 (45,3)	333	135 (40,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	320	28 (8,8)	333	21 (6,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	320	16 (5,0)	333	14 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	320	17 (5,3)	333	13 (3,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (z.B. Dyspnoe)	320	33 (10,3)	333	32 (9,6)

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

Zielpopulation: ca. 3.700 – 15.100 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 Vargatef® (Wirkstoff: Nintedanib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Mai 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002569/WC500179970.pdf

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

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit zu Behandlungsbeginn asymptomatischen Hirnmetastasen nicht von einer Behandlung mit Nintedanib profitieren.

Auch Patienten mit zu Behandlungsbeginn symptomatischen Hirnmetastasen sind vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Nintedanib mit umfasst. Da diese Patientengruppe jedoch in der Studie LUME-Lung 1 nicht untersucht wurde, liegen keine Daten zur Bewertung des Nutzens von Nintedanib für diese Patienten vor.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ¹	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nintedanib	alle 21 Tage Tag 2 - 21 200 mg 2x täglich	17 Zyklen	20	340
Docetaxel	alle 21 Tage Tag 1 75 mg/m ² ~ 142 mg	17 Zyklen	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel	alle 21 Tage 75 mg/m ² ~ 142 mg	17 Zyklen	1	17
Pemetrexed	alle 21 Tage 500 mg/m ² ~ 945 mg	17 Zyklen	1	17
Erlotinib	150 mg 1x täglich	kontinuierlich	365	365
Gefitinib	250 mg 1x täglich	kontinuierlich	365	365
Crizotinib	250 mg 2x täglich	kontinuierlich	365	365
¹ Dosisberechnung mit einer Körperoberfläche von 1,89 m ² und einem Gewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013)				

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ²	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nintedanib	100 mg	120 Tabletten	1.360 Tabletten
Docetaxel	20 mg/ml	160 mg	17 Durchstechflaschen

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ²	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Docetaxel	20 mg/ml	160 mg	17 Durchstechflaschen
Pemetrexed	500 mg	500 mg	34 Durchstechflaschen
Erlotinib	150 mg	30 Tabletten	365 Tabletten
Gefitinib	250 mg	30 Tabletten	365 Tabletten
Crizotinib	250 mg	60 Tabletten	730 Tabletten
² Jeweils größte Packung			

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Nintedanib	3.594,69 €	3.390,90 € [1,77 € ³ ; 202,02 € ⁴]
Docetaxel	1.396,73 €	1.329,20 € [1,77 € ³ ; 65,76 € ⁴]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Docetaxel	1.396,73 €	1.329,20 € [1,77 € ³ ; 65,76 € ⁴]
Pemetrexed	2533,24 €	2.077,31 € [1,77 € ³ ; 454,16 € ⁴]
Erlotinib	2887,67 €	2.663,74 € [1,77 € ³ ; 222,16 € ⁴]
Gefitinib	3458,64 €	3.262,62 € [1,77 € ³ ; 194,25 € ⁴]
Crizotinib	6087,77 ⁵ €	6.086,00 € [1,77 € ³]
Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2015		
³ Rabatt nach 130 SGB V		
⁴ Rabatt nach § 130a SGB V		
⁵ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer)		

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung ⁶	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Pemetrexed	<u>Prämedikation</u>			
	2x 4mg Dexamethason oral	72,01 €	51	73,45 €
	Folsäure ⁷ 350 - 1000 µg oral	12,08 €	365	44,09 - 88,18 €
	Vitamin B ₁₂ 1000 µg i.m.	6,23 €	6	3,74 €
Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2015				
⁶ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte				

⁷ Aufgrund der Einzeldosis der für die Kostenberechnung zugrundeliegenden Tabletten (400 µg Folsäure) erfolgt die Kostenberechnung bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg Folsäure pro Tag

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Nintedanib	38.430,20 €
Docetaxel	22.596,40 €
gesamt	61.026,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Docetaxel	22.596,40 €
Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	70.628,54 € 121,28 € - 165,37 €
Erlotinib	32.408,84 €
Gefitinib	39.695,21 €
Crizotinib	74.046,33 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit ⁷	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Docetaxel	81,00 €	1	17	1.377,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel	81,00 €	1	17	1.377,00 €
Pemetrexed	81,00 €	1	17	1.377,00 €

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

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 5. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 10. Dezember 2014) Zuschläge für die Herstellung von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen sowie die unterschiedlichen Arbeitspreise nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 18. Juni 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 18. Juni 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger



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)
Nintedanib**

Vom 18. Juni 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2015 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 23. Juni 2015 (BAnz AT 08.07.2015 B5), wie folgt zu ändern:

I.

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

Nintedanib

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel:

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

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

Ergebnisse der Studie LUME-Lung 1 nach Endpunkten¹:

Endpunkt	Interventionsgruppe Nintedanib + Docetaxel		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben (OS)					
Gesamtüberleben	322	12,6 [10,6; 15,1] 259 (80,4)	336	10,3 [8,6; 12,2] 276 (82,1)	0,83 [0,70; 0,99] 0,036 AD: 2,3 Monate
Effektmodifikation durch das Merkmal Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn (Interaktionstest p = 0,125) für den Endpunkt Gesamtüberleben					
[Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn]	296	13,5 [5,6; 24,6] 235 (79,4)	313	10,3 [5,5; 19,9] 258 (82,4)	0,80 [0,67; 0,96] 0,015 AD: 3,2 Monate
[Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbe- ginn]	26	6,8 [5,1; 17,9] 24 (92,3)	23	11,6 [5,7; 19,9] 18 (78,3)	1,27 [0,67; 2,38] 0,460
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)²					
Progressionsfreies Überleben	322	4,2 [3,6; 4,4] 255 (79,2)	336	2,8 [2,6; 3,2] 267 (79,5)	0,84 [0,71; 1,00] 0,049 AD: 1,4 Monate
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik³					
Appetitverlust	322	2,1 [1,9; 2,8] 194 (60,2)	336	3,0 [2,3; 3,8] 180 (53,6)	1,15 [0,94; 1,40] 0,178
Effektmodifikation durch das Merkmal Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn (Interaktionstest p = 0,043) für den Endpunkt Appetitverlust					
[Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn]	296	2,2 [1,9; 2,9] 173 (58,4)	313	3,0 [2,3; 4,1] 169 (54,0)	1,08 [0,87; 1,33] 0,477
[Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbe- ginn]	26	1,6 [0,8; 3,4] 21 (80,8)	23	2,8 [1,4; n. b.] 11 (47,8)	2,35 [1,12; 4,94] 0,024
Diarrhoe	322	2,1 [1,5; 2,3] 219 (68,0)	336	4,2 [3,5; 5,6] 154 (45,8)	1,90 [1,54; 2,34] < 0,001
Dyspnoe	322	3,6 [2,8; 4,9] 177 (55,0)	336	3,6 [3,1; 4,9] 166 (49,4)	1,05 [0,85; 1,30] 0,633



Endpunkt	Interventionsgruppe Nintedanib + Docetaxel		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	
Fatigue	322	1,4 [1,4; 1,9] 230 (71,4)	336	2,1 [1,4; 2,4] 211 (62,8)	1,15 [0,95; 1,38] 0,141
Schlaflosigkeit	322	3,6 [2,8; 4,5] 176 (54,7)	336	3,5 [2,9; 4,2] 171 (50,9)	0,98 [0,80; 1,21] 0,866
Schmerzen	322	2,8 [2,3; 3,7] 206 (64,0)	336	2,8 [2,1; 3,5] 196 (58,3)	0,94 [0,77; 1,14] 0,527
Übelkeit / Erbrechen	322	2,8 [2,2; 3,5] 197 (61,2)	336	3,8 [3,0; 4,4] 173 (51,5)	1,23 [1,00; 1,50] 0,047

Effektmodifikation durch das Merkmal Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn
(Interaktionstest $p = 0,031$) für den Endpunkt Übelkeit/Erbrechen

[Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn]	296	2,9 [2,2; 3,6] 177 (59,8)	313	3,7 [2,9; 4,4] 162 (51,8)	1,15 [0,93; 1,42] 0,196
[Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbe- ginn]	26	1,6 [0,9; 3,7] 20 (76,9)	23	4,1 [2,5; 24,0] 11 (47,8)	2,72 [1,26; 5,86] 0,011
Obstipation	322	5,1 [4,1; 7,6] 145 (45,0)	336	4,9 [3,6; 6,4] 140 (41,7)	0,91 [0,72; 1,14] 0,401

EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik³

Bluthusten	322	14,0 [7,8; n. b.] 98 (30,4)	336	9,0 [7,2; 11,8] 100 (29,8)	0,90 [0,68; 1,19] 0,455
Dyspnoe	322	1,8 [1,4; 2,2] 222 (68,9)	336	2,1 [1,5; 2,2] 220 (65,5)	1,03 [0,86; 1,25] 0,714
Haarausfall	322	1,4 [1,2; 1,6] 218 (67,7)	336	1,0 [0,8; 1,4] 230 (68,5)	0,87 [0,72; 1,04] 0,109



Endpunkt	Interventionsgruppe Nintedanib + Docetaxel		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	
Husten	322	4,2 [3,3; 5,7] 168 (52,2)	336	4,2 [3,4; 5,1] 166 (49,4)	0,97 [0,78; 1,20] 0,764
Mundschmerzen	322	4,3 [2,9; 6,0] 156 (48,4)	336	4,2 [3,5; 5,6] 145 (43,2)	1,02 [0,81; 1,28] 0,847
Periphere Neuropathie	322	3,5 [2,8; 4,3] 176 (54,7)	336	3,7 [2,9; 4,5] 161 (47,9)	1,02 [0,83; 1,27] 0,831
Schluckbeschwerden	322	7,9 [4,9; 10,9] 132 (41,0)	336	5,6 [4,2; 7,1] 136 (40,5)	0,92 [0,72; 1,17] 0,480
Schmerzen (Arm/Schulter)	322	5,8 [4,3; 8,7] 143 (44,4)	336	4,2 [3,6; 4,9] 160 (47,6)	0,80 [0,63; 1,00] 0,046
Schmerzen (Brust)	322	4,2 [2,8; 5,7] 170 (52,8)	336	4,2 [3,4; 5,0] 157 (46,7)	1,03 [0,83; 1,28] 0,775
Schmerzen (andere)	322	5,1 [3,8; 6,2] 150 (46,6)	336	4,1 [3,4; 5,5] 153 (45,5)	0,86 [0,69; 1,08] 0,184

Gesundheitszustand über die VAS des EQ-5D

– kein statistisch signifikanter Unterschied

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

– keine statistisch signifikanten Unterschiede

Endpunkt	Interventionsgruppe Nintedanib + Docetaxel		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	N	Tage (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Tage (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	
Nebenwirkungen					
UEs gesamt	320	7,0 [5,0; 8,0] 308 (96,3)	333	8,0 [7,0; 8,0] 314 (94,3)	–
SUEs gesamt	320	n. b. 111 (34,7)	333	n. b. 107 (32,1)	1,01 [0,78; 1,32] 0,932



Endpunkt	Interventionsgruppe Nintedanib + Docetaxel		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	N	Tage (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Tage (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	
UEs CTCAE-Grad ≥ 3	320	27,0 [21,0; 29,0] 243 (75,9)	333	29,0 [15,0; 40,0] 228 (68,5)	1,10 [0,92; 1,32] 0,266
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	320	n. b. 67 (20,9)	333	n. b. 59 (17,7)	1,08 [0,76; 1,54] 0,656

¹ Daten aus: IQWiG Dossierbewertung A15-01

² Daten aus: Dossier Nintedanib Modul 4A

³ Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

Verwendete Abkürzungen: AD: absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PFS: progressionsfreies Überleben; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Endpunkt	Interventionsgruppe Nintedanib + Docetaxel		Kontrollgruppe Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
UEs CTCAE-Grad ≥ 3 die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einer Gruppe auftraten				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (z. B. Neutropenie, febrile Neutropenie)	320	64 (20,0)	333	58 (17,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z. B. Diarrhoe)	320	33 (10,3)	333	24 (7,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	320	42 (13,1)	333	32 (9,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	320	21 (6,5)	333	18 (5,4)
Untersuchungen (z. B. Alaninaminotransferase erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt)	320	145 (45,3)	333	135 (40,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	320	28 (8,8)	333	21 (6,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	320	16 (5,0)	333	14 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	320	17 (5,3)	333	13 (3,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (z. B. Dyspnoe)	320	33 (10,3)	333	32 (9,6)

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

Zielpopulation: ca. 3 700 bis 15 100 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 Vargatef® (Wirkstoff: Nintedanib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Mai 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002569/WC500179970.pdf



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

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit zu Behandlungsbeginn asymptomatischen Hirnmetastasen nicht von einer Behandlung mit Nintedanib profitieren.

Auch Patienten mit zu Behandlungsbeginn symptomatischen Hirnmetastasen sind vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Nintedanib mit umfasst. Da diese Patientengruppe jedoch in der Studie LUME-Lung 1 nicht untersucht wurde, liegen keine Daten zur Bewertung des Nutzens von Nintedanib für diese Patienten vor.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ¹	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nintedanib	alle 21 Tage Tag 2 – 21 200 mg 2 x täglich	17 Zyklen	20	340
Docetaxel	alle 21 Tage Tag 1 75 mg/m ² ~ 142 mg	17 Zyklen	1	17

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Docetaxel	alle 21 Tage 75 mg/m ² ~ 142 mg	17 Zyklen	1	17
Pemetrexed	alle 21 Tage 500 mg/m ² ~ 945 mg	17 Zyklen	1	17
Erlotinib	150 mg 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gefitinib	250 mg 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Crizotinib	250 mg 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

¹ Dosisberechnung mit einer Körperoberfläche von 1,89 m² und einem Gewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013)

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ²	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nintedanib	100 mg	120 Tabletten	1 360 Tabletten
Docetaxel	20 mg/ml	160 mg	17 Durchstechflaschen
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Docetaxel	20 mg/ml	160 mg	17 Durchstechflaschen
Pemetrexed	500 mg	500 mg	34 Durchstechflaschen
Erlotinib	150 mg	30 Tabletten	365 Tabletten
Gefitinib	250 mg	30 Tabletten	365 Tabletten
Crizotinib	250 mg	60 Tabletten	730 Tabletten

² Jeweils größte Packung



Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Nintedanib	3 594,69 €	3 390,90 € [1,77 € ³ ; 202,02 € ⁴]
Docetaxel	1 396,73 €	1 329,20 € [1,77 € ³ ; 65,76 € ⁴]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Docetaxel	1 396,73 €	1 329,20 € [1,77 € ³ ; 65,76 € ⁴]
Pemetrexed	2 533,24 €	2 077,31 € [1,77 € ³ ; 454,16 € ⁴]
Erlotinib	2 887,67 €	2 663,74 € [1,77 € ³ ; 222,16 € ⁴]
Gefitinib	3 458,64 €	3 262,62 € [1,77 € ³ ; 194,25 € ⁴]
Crizotinib	6 087,77 ⁵ €	6 086,00 € [1,77 € ³]

Stand Lauer-Steuer: 15. Mai 2015

³ Rabatt nach § 130 SGB V⁴ Rabatt nach § 130a SGB V⁵ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung ⁶	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Pemetrexed	Prämedikation			
	2 x 4 mg Dexamethason oral	72,01 €	51	73,45 €
	Folsäure ⁷			
	350 – 1 000 µg oral	12,08 €	365	44,09 – 88,18 €
	Vitamin B12 1 000 µg i. m.	6,23 €	6	3,74 €

Stand Lauer-Steuer: 15. Mai 2015

⁶ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte⁷ Aufgrund der Einzeldosis der für die Kostenberechnung zugrunde liegenden Tabletten (400 µg Folsäure) erfolgt die Kostenberechnung bezogen auf eine Dosisspanne von 400 bis 800 µg Folsäure pro Tag

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Nintedanib	38 430,20 €
Docetaxel	22 596,40 €
gesamt	61 026,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Docetaxel	22 596,40 €
Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	70 628,54 € 121,28 € – 165,37 €
Erlotinib	32 408,84 €
Gefitinib	39 695,21 €
Crizotinib	74 046,33 €



Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit ⁷	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Docetaxel	81,00 €	1	17	1 377,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel	81,00 €	1	17	1 377,00 €
Pemetrexed	81,00 €	1	17	1 377,00 €

⁷ Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage. Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 5. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 10. Dezember 2014) Zuschläge für die Herstellung von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen sowie die unterschiedlichen Arbeitspreise nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 18. Juni 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 18. Juni 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Dezember 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Nintedanib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. April 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nintedanib \(nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nintedanib
- **Handelsname:** Vargatef®
- **Therapeutisches Gebiet:** nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2015
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-01-01-D-147)

- [Modul 1 \(193.0 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-734/2014-12-19_Modul1_Nintedanib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-734/2014-12-19_Modul1_Nintedanib.pdf)
- [Moduls 2 \(263.0 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-735/2014-12-19_Modul2_Nintedanib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-735/2014-12-19_Modul2_Nintedanib.pdf)
- [Moduls 3 \(812.5 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19_Modul3A_Nintedanib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19_Modul3A_Nintedanib.pdf)

- [Modul 4 \(1.8 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-737/2014-12-19_Modul4A_Nintedanib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-737/2014-12-19_Modul4A_Nintedanib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(10.9 MB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-155/Nintedanib_Informationen%20zur%20VT.pdf) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-155/Nintedanib_Informationen%20zur%20VT.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nintedanib (Vargatef®):

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für Nintedanib 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, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie

- eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed

oder

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

oder

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

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

Stand der Information: November 2014

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2015 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(674.4 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-738/2015-03-30_A15-01_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-738/2015-03-30_A15-01_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2015

- Mündliche Anhörung: 11.05.2015

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Nintedanib - 2015-01-01-D-147*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.04.2015** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nintedanib - 2015-01-01-D-147* zu richten. 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 11.05.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.05.2015 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3

Monaten (Termin: Mitte Juni 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.03.2015 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/164/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/164/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.05.2015 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 07.05.2015

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	22.05.2015
MSD SHARP & DOHME GMBH	17.04.2015
Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA	20.04.2015
medac GmbH	21.04.2015
Roche Pharma AG	21.04.2015
Lilly Deutschland GmbH	22.04.2015
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.04.2015
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.	22.04.2015
Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.	22.04.2015
Priv.-Doz. Dr. med. Martin Reck (LungenClinic Grosshansdorf GmbH)	22.04.2015
Pfizer Pharma GmbH	22.04.2015
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	22.04.2015

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Voß, Hr. Dr.
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Gann, Fr. Dr.
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Pfannkuche, Hr. Dr.
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Drechsler, Fr. Dr.
MSD SHARP & DOHME GMBH	Bartmus, Hr. Dr.
MSD SHARP & DOHME GMBH	Sahakyan, Fr. Dr.
Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA	Hartrampf, Hr. Dr.
Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA	Plesnila-Frank, Fr.
medac GmbH	Johannes, Hr. Dr.
medac GmbH	Reckmann, Hr.
Roche Pharma AG	Gail, Fr. Dr.
Roche Pharma AG	Morris, Fr. Dr.
Lilly Deutschland GmbH	Kretschmer, Fr. Prof. Dr.
Lilly Deutschland GmbH	Wunderle, Fr. Dr.
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Orben, Fr.

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Rasch, Hr. Dr.
Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.	Dickgreber, Hr. Dr.
LungenClinic Grosshansdorf GmbH	Reck, Hr. PD Dr.
Pfizer Pharma GmbH	Schmitter , Fr.
Pfizer Pharma GmbH	Buncke, Fr.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Wörmann, Hr. Prof. Dr.

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Voß, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gann, Fr. Dr.	Ja					
Pfannkuche, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Drechsler, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Bartmus, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sahakyan, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA						
Hartrampf, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Plesnila-Frank, Fr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
medac GmbH						
Johannes, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Reckmann, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Gail, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Morris, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Lilly Deutschland GmbH						
Kretschmer, Fr. Prof. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Wunderle, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Orben, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)						
Dickgreber, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
LungenClinic Grosshansdorf GmbH						
Reck, Hr. PD Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Pfizer Pharma GmbH						
Schmitter, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Buncke, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
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 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	22. April 2015
Stellungnahme zu	Nintedanib (VARGATEF®)
Stellungnahme von	<i>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorwort</p> <p>Die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI) nimmt im Folgenden Stellung zur frühen Nutzenbewertung von Nintedanib (VARGATEF®) in der Indikation nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.</p> <p>Die Stellungnahme gliedert sich in 5 Abschnitte. Sie erfolgt unter Berücksichtigung der Anforderungen, die sich aus der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), den regulatorischen Anforderungen sowie den Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau der Stellungnahme im Detail.</p> <p><i>Tabelle 1: Aufbau der Stellungnahme</i></p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abschnitt	Thema	
1	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme	
2	Die separate Betrachtung von Patienten mit und ohne Hirnmetastasen ist nicht adäquat	
2.1	Methodische Gründe sprechen gegen eine separate Betrachtung der kleinen Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen	
2.2	Die Konsistenz der Behandlungseffekte stützt eine Gesamtbeurteilung der Gesamtpopulation der Adenokarzinompatienten	
2.3	Die Bewertung durch die EMA unterstützt die Betrachtung des Gesamteffekts	
2.4	Das Fehlen einer medizinisch-biologischen Rationale spricht für einen Zufallsbefund in der kleinen Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen	
3	Die Betrachtung von <i>Symptomatik der Erkrankung</i> und <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> über Responderanalysen ist ein akzeptiertes Vorgehen	
4	Weitere Aspekte	
4.1	Verzögerung des Krankheitsfortschreitens (PFS) ist ein patientenrelevanter Endpunkt	
4.2	Berücksichtigung von patientenrelevanten und signifikanten Behandlungseffekten	
4.3	Für die Berechnung der Zielpopulation sind auch die Patienten relevant, die im betrachteten Jahr versterben	
4.4	Die den Kosten zugrunde gelegte Therapiedauer korrespondiert mit der Anzahl der angesetzten Docetaxel-Zyklen	

Tabelle 2: Abkürzungsverzeichnis

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abkürzung	Erklärung	
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung	
BI	Boehringer Ingelheim	
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)	
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions	
EQ-VAS	EuroQoL-Visual Analogue Scale	
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss	
HR	Hazard Ratio	
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	
KI	Konfidenzintervall	
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)	
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)	
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)	
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core-30	
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13	
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	
RR	Relatives Risiko	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1 Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Nintedanib (VARGATEF®) in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie liegt eine randomisierte-kontrollierte Studie der Evidenzstufe 1b vor, die LUME-Lung 1 Studie. In der LUME-Lung 1 Studie wurde Nintedanib + Docetaxel mit Placebo + Docetaxel verglichen.</p> <p>Primärer Endpunkt in der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) der sekundäre Hauptendpunkt. Darüber hinaus wurden die Krankheitskontrollrate, das objektive Ansprechen, die Symptomatik (mittels krankheitsspezifischer Fragebögen [EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13]), Nebenwirkungen und Lebensqualitätsendpunkte mittels generischer (EQ-5D [EuroQoL-5 Dimensions] Fragebögen und EQ-VAS [EuroQoL-Visual Analogue Scale]) sowie krankheitsspezifischer Fragebögen (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) erfasst, welche unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz ausgewertet wurden. Alle dargestellten Analysen beruhen auf den Daten der finalen OS-Datenanalyse.</p> <p>Die nachfolgenden Aspekte sind nach Ansicht von BI in die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib (VARGATEF®) einzubeziehen:</p> <p><i>Eine separate Betrachtung von Patienten mit und ohne Hirnmetastasen ist nicht adäquat</i></p> <p>BI hat verschiedene Betrachtungen und weitere Analysen herangezogen, die untermauern, dass für die Ableitung des Zusatznutzens der Behandlungseffekt in der Gesamtpopulation der Patienten mit Adenokarzinom heranzuziehen ist.</p>	<p>Für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal <i>Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i>. Nur</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Betrachtung der Gesamtpopulation sprechen die Ergebnisse aus verschiedenen Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen, die die Robustheit und Konsistenz der Behandlungseffekte im Gesamtüberleben bestätigen. Auch die Bewertung durch die European Medicines Agency (EMA) unterstützt die Betrachtung des Gesamteffekts.</p> <p>Aus Sicht von BI sprechen methodische Gesichtspunkte und das Fehlen einer medizinisch-biologischen Rationale für einen Zufallsbefund in der kleinen Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen.</p>	<p>Patienten ohne Hirnmetastasen zeigten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nintedanib. Zusätzlich zeigten sich für dieses Merkmal Belege auf Effektmodifikation in der Endpunktkategorie Morbidität (Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik). Für die Endpunkte Appetitverlust sowie Übelkeit und Erbrechen wurden statistisch signifikante Nachteile einer Therapie mit Nintedanib bei Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen deutlich.</p> <p>Der Anteil der Studienteilnehmer mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Studienbeginn ist allerdings zu gering, um gesicherte Aussagen isoliert für diese Patientensubgruppe treffen zu können (49 von 658). Dies zeigt sich insbesondere am breiten Konfidenzintervall des Effektschätzers für den Endpunkt Gesamtüberleben. Weiterhin stellt sich die Gruppe der Patienten mit Hirnmetastasen in der Versorgungspraxis als äußerst heterogen bezüglich Anzahl und Lokalisation der Metastasen dar und vielfach ist zu Beginn einer Zweitlinientherapie nicht bekannt, ob ein Patient asymptomatische Hirnmetastasen aufzeigt. Es ist deshalb sowohl aus methodischer Sicht als auch aus Versorgungssicht sachgerecht, den Zusatznutzen von Nintedanib für eine Gesamtpopulation im</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Die Responderanalysen zeigen signifikante und patientenrelevante Verbesserungen</i></p> <p>Die in der LUME-Lung 1 Studie erreichten signifikanten und patientenrelevanten Verbesserungen wurden über ein akzeptiertes Responder-Kriterium für klinisch relevante Verbesserungen ermittelt, das die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern der Patienten berücksichtigt. Deshalb sind diese für die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib (VARGATEF®) gerade in Anbetracht des natürlichen Verlaufs der Erkrankung zu berücksichtigen.</p> <p>Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Nintedanib (VARGATEF®)</p>	<p>Anwendungsgebiet zu bestimmen und nicht in zwei Subgruppen zu differenzieren.</p> <p>Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit zu Behandlungsbeginn asymptomatischen Hirnmetastasen nicht von einer Behandlung mit Nintedanib profitieren. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der Relevanz dieser Patientengruppe in der Versorgungspraxis als kritisch anzusehen und sollte deshalb bei der Entscheidung für eine palliative Therapie berücksichtigt werden.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität wurden die Analysen „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)“, „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)“ und „Gesundheitszustand über die VAS (visuelle Analogskala) des EQ-5D“ sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität die Analyse „Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)“ berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
	<p>Ein Zusatznutzen mit beträchtlichem Ausmaß liegt aus Sicht von BI nach Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) für die Gesamtpopulation der Patienten mit Adenokarzinom vor. Da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie LUME-Lung 1 als niedrig eingestuft wird, ergibt sich in der Ergebnissicherheit ein Hinweis auf einen Zusatznutzen.</p> <p>Mit einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 2,3 Monate von 10,3 Monaten auf 12,6 Monate ist mit Nintedanib (VARGATEF®) in Kombination mit Docetaxel als Therapieoption für Adenokarzinom-Patienten ein patientenrelevanter Fortschritt in der Zweitlinien-Therapie des fortgeschrittenen NSCLC erreicht worden (Tabelle 3). Die Daten der LUME-Lung 1 Studie konnten erstmals seit fast 10 Jahren einen signifikanten Überlebensvorteil im vorliegenden Anwendungsgebiet zeigen.</p> <p>Aus dieser klinisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verbesserung der aus Patientensicht wichtigen Endpunkte PFS, Krankheitskontrollrate und Lebensqualität bei gut kontrollierbaren Nebenwirkungen resultiert nach der oben dargestellten Anforderung der AM-NutzenV ein beträchtlicher Zusatznutzen für Nintedanib (VARGATEF®).</p> <p>Die Effekte von Nintedanib (VARGATEF®) im Vergleich zu Docetaxel werden in Tabelle 3 dargestellt.</p> <p><i>Tabelle 3: Effekte von Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel – LUME-Lung 1 Studie</i></p> <table border="1" data-bbox="309 1161 1406 1396"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 1161 645 1257" rowspan="2">Kategorie/ Endpunkt</th> <th data-bbox="645 1161 1025 1193">Positive Effekte</th> <th data-bbox="1025 1161 1406 1193">Negative Effekte</th> </tr> <tr> <th data-bbox="645 1193 1025 1257">Gesamtpopulation [95%-KI]</th> <th data-bbox="1025 1193 1406 1257">Gesamtpopulation [95%-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="309 1257 1406 1289">Betrachtete Endpunkte</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="309 1289 1406 1321">Mortalität</td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 1321 645 1396">Gesamtüberleben (OS)</td> <td data-bbox="645 1321 1025 1396">HR: 0,83 [0,70; 0,99]; p=0,0359</td> <td data-bbox="1025 1321 1406 1396"></td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie/ Endpunkt	Positive Effekte	Negative Effekte	Gesamtpopulation [95%-KI]	Gesamtpopulation [95%-KI]	Betrachtete Endpunkte			Mortalität			Gesamtüberleben (OS)	HR: 0,83 [0,70; 0,99]; p=0,0359		
Kategorie/ Endpunkt	Positive Effekte		Negative Effekte													
	Gesamtpopulation [95%-KI]	Gesamtpopulation [95%-KI]														
Betrachtete Endpunkte																
Mortalität																
Gesamtüberleben (OS)	HR: 0,83 [0,70; 0,99]; p=0,0359															

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Beträchtlicher Zusatznutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Morbidität</td> </tr> <tr> <td>Progressionsfreies Überleben (PFS)</td> <td>HR: 0,84 [0,71; 1,00]; p=0,0485 Geringer Zusatznutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Krankheitskontrollrate (DCR)</td> <td>RR: 1,37 [1,18; 1,59]; p<0,0001 Beträchtlicher Zusatznutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>Symptomatik (schwerwiegend)</i></td> </tr> <tr> <td>Schmerzen (allgemein), Symptomverbesserung (EORTC QLQ-C30)</td> <td>RR: 1,56 [1,13; 2,14]; p=0,005 Beträchtlicher Zusatznutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Schmerzen (Arm/Schulter), Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-LC13)</td> <td>HR: 0,80 [0,63; 1,00]; p=0,0456 Geringer Zusatznutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>Symptomatik (weitere)^a</i></td> </tr> <tr> <td>Diarrhö, Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-C30)</td> <td></td> <td>HR: 1,90 [1,54; 2,34]; p<0,0001 Nachteil; Wahrscheinlichkeit: Hinweis</td> </tr> </table>		Beträchtlicher Zusatznutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis		Morbidität			Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR: 0,84 [0,71; 1,00]; p=0,0485 Geringer Zusatznutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis		Krankheitskontrollrate (DCR)	RR: 1,37 [1,18; 1,59]; p<0,0001 Beträchtlicher Zusatznutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis		<i>Symptomatik (schwerwiegend)</i>			Schmerzen (allgemein), Symptomverbesserung (EORTC QLQ-C30)	RR: 1,56 [1,13; 2,14]; p=0,005 Beträchtlicher Zusatznutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis		Schmerzen (Arm/Schulter), Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-LC13)	HR: 0,80 [0,63; 1,00]; p=0,0456 Geringer Zusatznutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis		<i>Symptomatik (weitere)^a</i>			Diarrhö, Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-C30)		HR: 1,90 [1,54; 2,34]; p<0,0001 Nachteil; Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel auf Basis einer Gesamtschau der Effekte auf patientenrelevante Endpunkte unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des</p>
	Beträchtlicher Zusatznutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis																												
Morbidität																													
Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR: 0,84 [0,71; 1,00]; p=0,0485 Geringer Zusatznutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis																												
Krankheitskontrollrate (DCR)	RR: 1,37 [1,18; 1,59]; p<0,0001 Beträchtlicher Zusatznutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis																												
<i>Symptomatik (schwerwiegend)</i>																													
Schmerzen (allgemein), Symptomverbesserung (EORTC QLQ-C30)	RR: 1,56 [1,13; 2,14]; p=0,005 Beträchtlicher Zusatznutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis																												
Schmerzen (Arm/Schulter), Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-LC13)	HR: 0,80 [0,63; 1,00]; p=0,0456 Geringer Zusatznutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis																												
<i>Symptomatik (weitere)^a</i>																													
Diarrhö, Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-C30)		HR: 1,90 [1,54; 2,34]; p<0,0001 Nachteil; Wahrscheinlichkeit: Hinweis																											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="315 528 645 660">Übelkeit und Erbrechen, <i>Zeit bis zur Verschlechterung</i> (EORTC QLQ-C30)</td> <td data-bbox="645 528 1025 660"></td> <td data-bbox="1025 528 1406 660">HR: 1,23 [1,00; 1,50]; p=0,0467 Nachteil; Wahrscheinlichkeit: Hinweis</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 660 1406 692">Gesundheitsbezogene Lebensqualität</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 692 645 825">Globaler Gesundheitsstatus, <i>Verbesserung</i> (EORTC QLQ-C30)</td> <td data-bbox="645 692 1025 825">RR: 1,56 [1,05; 2,33]; p=0,026 Beträchtlicher Zusatznutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis</td> <td data-bbox="1025 692 1406 825"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 825 645 957">Kognitive Funktion, <i>Verbesserung</i> (EORTC QLQ-C30)</td> <td data-bbox="645 825 1025 957">RR: 1,64 [1,12; 2,41]; p=0,009 Beträchtlicher Zusatznutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis</td> <td data-bbox="1025 825 1406 957"></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 957 1406 989">Nebenwirkungen</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 989 1406 1053">⇒ Keine signifikanten Unterschiede</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 1053 1406 1276"> <p>^a In der Fach- und Gebrauchsinformation für Nintedanib (Boehringer Ingelheim, 2014) finden sich Empfehlungen für geeignete Maßnahmen und Therapiemanagement bei Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Auf Grundlage der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit wird in der Fachinformation eine Unterbrechung der Therapie, eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie empfohlen.</p> <p>Ein HR <1 bzw. ein RR >1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Nintedanib+Docetaxel-Therapie an.</p> <p>DCR: Krankheitskontrollrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); RR: Relatives Risiko</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 1276 1406 1388"> <p>In den nachfolgenden Abschnitten nimmt BI Stellung zur teilweise abweichenden Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).</p> </td> </tr> </table>	Übelkeit und Erbrechen, <i>Zeit bis zur Verschlechterung</i> (EORTC QLQ-C30)		HR: 1,23 [1,00; 1,50]; p=0,0467 Nachteil; Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Gesundheitsbezogene Lebensqualität			Globaler Gesundheitsstatus, <i>Verbesserung</i> (EORTC QLQ-C30)	RR: 1,56 [1,05; 2,33]; p=0,026 Beträchtlicher Zusatznutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis		Kognitive Funktion, <i>Verbesserung</i> (EORTC QLQ-C30)	RR: 1,64 [1,12; 2,41]; p=0,009 Beträchtlicher Zusatznutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis		Nebenwirkungen			⇒ Keine signifikanten Unterschiede			<p>^a In der Fach- und Gebrauchsinformation für Nintedanib (Boehringer Ingelheim, 2014) finden sich Empfehlungen für geeignete Maßnahmen und Therapiemanagement bei Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Auf Grundlage der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit wird in der Fachinformation eine Unterbrechung der Therapie, eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie empfohlen.</p> <p>Ein HR <1 bzw. ein RR >1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Nintedanib+Docetaxel-Therapie an.</p> <p>DCR: Krankheitskontrollrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); RR: Relatives Risiko</p>			<p>In den nachfolgenden Abschnitten nimmt BI Stellung zur teilweise abweichenden Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).</p>			<p>therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als „gering“ ein.</p> <p>Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine statistisch signifikante, aber gering ausgeprägte Verlängerung der medianen Überlebensdauer (Gesamtüberleben) aus den vom pharmazeutischen Unternehmen für die Nutzenbewertung vorgelegten Daten der Phase-III-Studie LUME-Lung 1 hervorgeht.</p> <p>Die negativen und positiven Effekte einer Therapie mit Nintedanib, eine kürzere Zeitspanne bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptome Diarrhoe sowie Übelkeit und Erbrechen, eine längere Zeitspanne bis zur Verschlechterung der Schmerzsymptomatik (Arm/Schulter) sind nicht in einer Weise ausgeprägt, die Einschätzung zum therapielevanten Nutzen infrage zu stellen. In Bezug auf Endpunkte der Kategorie Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt sich kein Hinweis auf einen Nachteil für eine Therapie mit Nintedanib.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird aufgrund des Vorliegens einer für die</p>
Übelkeit und Erbrechen, <i>Zeit bis zur Verschlechterung</i> (EORTC QLQ-C30)		HR: 1,23 [1,00; 1,50]; p=0,0467 Nachteil; Wahrscheinlichkeit: Hinweis																								
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																										
Globaler Gesundheitsstatus, <i>Verbesserung</i> (EORTC QLQ-C30)	RR: 1,56 [1,05; 2,33]; p=0,026 Beträchtlicher Zusatznutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis																									
Kognitive Funktion, <i>Verbesserung</i> (EORTC QLQ-C30)	RR: 1,64 [1,12; 2,41]; p=0,009 Beträchtlicher Zusatznutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis																									
Nebenwirkungen																										
⇒ Keine signifikanten Unterschiede																										
<p>^a In der Fach- und Gebrauchsinformation für Nintedanib (Boehringer Ingelheim, 2014) finden sich Empfehlungen für geeignete Maßnahmen und Therapiemanagement bei Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Auf Grundlage der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit wird in der Fachinformation eine Unterbrechung der Therapie, eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie empfohlen.</p> <p>Ein HR <1 bzw. ein RR >1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Nintedanib+Docetaxel-Therapie an.</p> <p>DCR: Krankheitskontrollrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); RR: Relatives Risiko</p>																										
<p>In den nachfolgenden Abschnitten nimmt BI Stellung zur teilweise abweichenden Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).</p>																										

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nutzenbewertung geeigneten Studie als „Hinweis“ eingestuft.
S. 29	<p>2 Die separate Betrachtung von Patienten mit und ohne Hirnmetastasen ist nicht adäquat</p> <p>Das IQWiG betrachtet für den Endpunkt Gesamtüberleben die Subgruppen der Patienten mit und ohne Hirnmetastasen getrennt. Das Vorgehen wird zum einen damit begründet, dass ein Hinweis auf Effektmodifikation für dieses Subgruppenmerkmal vorliege. Zum anderen zeige gleichzeitig der Effektschätzer in der Gruppe der Patienten mit Hirnmetastasen im Vergleich zur Gesamtpopulation eine umgekehrte Effektrichtung. Für die Patienten mit Hirnmetastasen sei damit ein Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich mit Docetaxel hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht belegt. (IQWiG Nutzenbewertung S. 29)</p> <p>Position Boehringer Ingelheim</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens sollte aus Sicht von BI die Effektmodifikation für das Merkmal Hirnmetastasen zur Baseline nicht berücksichtigt und stattdessen die Gesamtpopulation der Patienten mit Adenokarzinom herangezogen werden. Für die kleine Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen liegt vermutlich ein Zufallsbefund vor. Somit ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation von Nintedanib (VARGATEF®).</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Betrachtung von Subgruppen in klinischen Studien stellt innerhalb der frühen Nutzenbewertung eine komplexe Herausforderung dar: Auf der einen Seite sind Versorgungsaspekte wie Alter, biologisches und soziales Geschlecht sowie lebenslagenspezifische Besonderheiten zu berücksichtigen (G-BA, 2014, IQWiG, 2013a), auf der anderen Seite sind zur Bewertung primär die vorliegenden Zulassungsstudien zugrunde zu legen (G-BA, 2014). Bei einer Vielzahl von durchgeführten Subgruppenanalysen ist oft eine eindeutige Interpretation von Subgruppeneffekten erschwert. Im Hinblick auf die Interpretation signifikanter Subgruppenergebnisse – insbesondere wenn diese auf kleinen Fallzahlen basieren – ist daher in Erwägung zu ziehen, dass es sich um einen Zufallsbefund handeln kann.</p> <p>Für die Bewertung von BI, dass sich der Hinweis auf einen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation von Nintedanib (VARGATEF®) ergibt und eine separate Betrachtung von Patienten mit und ohne Hirnmetastasen nicht adäquat ist, sprechen folgende Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen stellt nur eine kleine Subgruppe dar und erlaubt keine zuverlässige Aussage • Multiples Testen führt zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für falschpositive Ergebnisse • Verschiedene Sensitivitätsanalysen bestätigten die Robustheit des Behandlungseffekts in der Gesamtpopulation der Patienten mit Adenokarzinom • Der Behandlungseffekt ist über verschiedene Patientenkollektive hinweg und in weiteren Wirksamkeitsendpunkten wie dem primären Endpunkt konsistent • Auch die EMA betrachtet den Überlebensvorteil nur in der gesamten Zulassungspopulation und trennt nicht nach Patienten mit und ohne Hirnmetastasen • Der beobachtete Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen bei Patienten mit Hirnmetastasen lässt sich nicht biologisch begründen 	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2.1 Methodische Gründe sprechen gegen eine separate Betrachtung der kleinen Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen</p> <p>Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ im Interaktionstest wird vom IQWiG als Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Subgruppen gewertet. Für das Merkmal Hirnmetastasen zu Baseline liegt nach IQWiG Bewertung daher nur ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation vor ($p=0,1247$).</p> <p>Folgende methodische Gesichtspunkte sprechen dafür, dass es sich bei diesem Ergebnis um einen Zufallsbefund handelt (Collins and MacMahon, 2001, European Medicines Agency, 2013):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen war klein und umfasste nur 7,4% der Patienten mit Adenokarzinom. • Der signifikante Überlebensvorteil in der Gesamtpopulation der Patienten mit Adenokarzinom (Hazard Ratio [HR]: 0,83 [0,70; 0,99]; $p=0,0359$) ist zuverlässiger als die Effekte in den Subgruppen. Verschiedene Sensitivitätsanalysen¹, die bereits im Dossier dargestellt wurden, bestätigten die Robustheit des Behandlungseffekts [vgl. Dossier Tabelle 4-15 (Boehringer Ingelheim, 2015)] • In der Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Studienarmen festgestellt werden. Die Hazard Ratio betrug in dieser Subgruppe 1,27. Das dazugehörige 95% Konfidenzintervall [0,67; 2,38] war sehr breit. Es überlappte zudem stark mit den anderen 	

¹ In den Sensitivitätsanalysen wurden die drei Stratifizierungsvariablen (*Hirnmetastasen zur Baseline, ECOG Allgemeinzustand zur Baseline, Bevacizumab-Vorbehandlung*) als Kovariaten berücksichtigt bzw. es wurde zusätzlich zu den Stratifizierungsvariablen für die *Summe der größten Durchmesser der Zielläsionen* oder die *Zeit seit Beginn der Erstlinien-Therapie* adjustiert.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>Konfidenzintervallen und enthielt außerdem den Schätzer für den Behandlungseffekt von HR=0,83 aus der Gesamtpopulation der Patienten mit Adenokarzinom (vgl. Abbildung 1 / Tabelle 4).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auch wenn bei Subgruppenanalysen eine beobachtete Effekturnkehr durchaus vorkommt, ist dies meist ein Zufallsbefund und eine wirkliche qualitative Interaktion äußerst selten (Pocock et al., 2002, Senn and Harrell, 1997). • Wie im Dossier zur Frühen Nutzenbewertung von Nintedanib (VARGATEF®) von BI dargestellt, sind Interaktionstests für Subgruppeneffekte aufgrund des multiplen Testproblems von eingeschränkter Aussagekraft. Mehrfaches Testen im Rahmen von Subgruppenauswertungen trägt zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für falschpositive Ergebnisse bei. Auch das IQWiG stimmt dem in der Nutzenbewertung von Nintedanib (VARGATEF®) prinzipiell zu (IQWiG Nutzenbewertung S. 58). <p>Alle oben dargestellten methodischen Gründe sprechen gegen eine separate Betrachtung der kleinen Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen.</p> <p><i>Tabelle 4: Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Patienten mit Adenokarzinom – LUME-Lung 1 Studie</i></p> <table border="1" data-bbox="288 1177 1384 1374"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">Nintedanib+Docetaxel</th> <th colspan="2">Placebo+Docetaxel</th> <th rowspan="2">Behandlungseffekt Nintedanib+Docetaxel vs. Placebo+Docetaxel HR [95%-KI]</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Nintedanib+Docetaxel		Placebo+Docetaxel		Behandlungseffekt Nintedanib+Docetaxel vs. Placebo+Docetaxel HR [95%-KI]	N	n (%)	N	n (%)							
Endpunkt	Nintedanib+Docetaxel		Placebo+Docetaxel		Behandlungseffekt Nintedanib+Docetaxel vs. Placebo+Docetaxel HR [95%-KI]													
	N	n (%)	N	n (%)														

Gesamtüberleben	322	259 (80,4)	336	276 (82,1)	0,83 [0,70; 0,99]
<i>Subgruppe Hirnmetastasen (Interaktionstest: p=0,1247)</i>					
Ja	26	24 (92,3)	23	18 (78,3)	1,27 [0,67; 2,38]
Nein	296	235 (79,4)	313	258 (82,4)	0,80 [0,67; 0,96]
<p>2. Datenschnitt vom 15. Februar 2013; Analyse Set: RS</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); RS: Randomized Set.</p> <p>Ein HR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Nintedanib+Docetaxel-Therapie an; Effektschätzer fett bei signifikantem Ergebnis (KI enthält die 1 nicht)</p>					

2.2 Die Konsistenz der Behandlungseffekte stützt eine Gesamtbetrachtung der Gesamtpopulation der Adenokarzinompatienten

Aus Sicht von BI sind die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen dahingehend zu betrachten, ob sie den beobachteten Überlebensvorteil im Gesamtkollektiv der Patienten mit Adenokarzinom in verschiedenen Patientenkollektiven bzw. anderen Wirksamkeitsendpunkten stützen.

Betrachtung des Behandlungseffekts in verschiedenen Patientenkollektiven

Der Überlebensvorteil zugunsten von Nintedanib (VARGATEF®) konnte in der LUME-Lung 1 Studie konsistent über verschiedene Patientenkollektive hinweg gezeigt werden (siehe Abbildung 1).

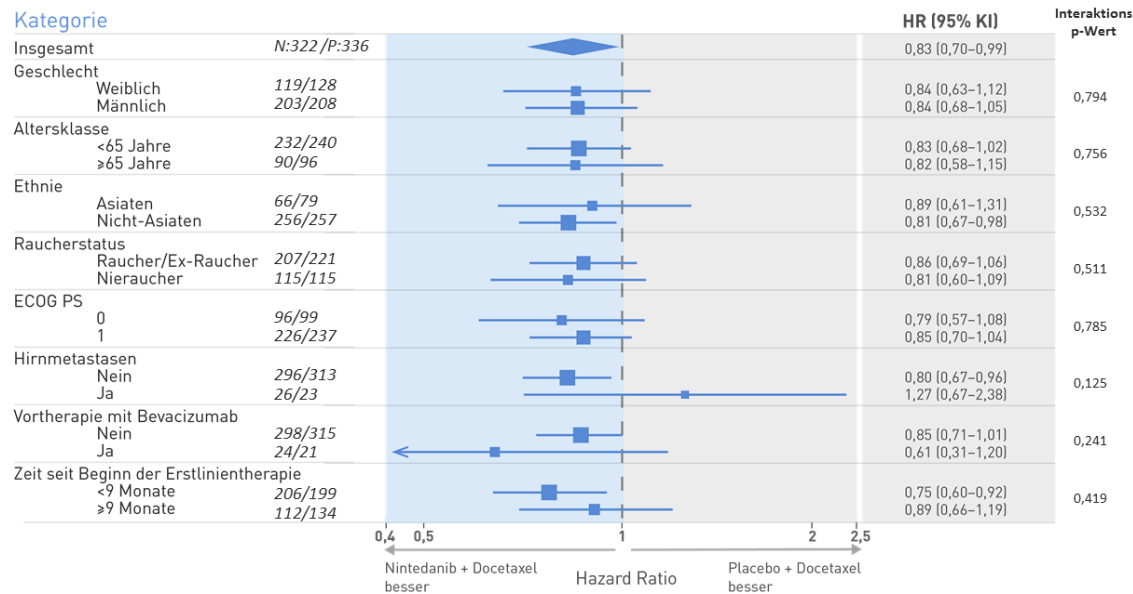


Abbildung 1: Forest-Plot der Hazard Ratios für Gesamtüberleben (OS) in verschiedenen Kollektiven der Patienten mit Adenokarzinom (LUME-Lung 1 Studie) (Reck et al., 2014) (HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Nintedanib, P: Placebo)

Dafür, dass es sich bei dem scheinbar gegenläufigen Effekt für Patienten mit Hirnmetastasen um einen Zufallsbefund handelt, spricht neben den oben aufgeführten methodischen Gründen auch die Betrachtung weiterer Patientenkollektive, zu denen im Studienbericht entsprechende Analysen verfügbar sind.

Der in der Gesamtpopulation der Patienten mit Adenokarzinom beobachtete Behandlungseffekt im Gesamtüberleben wird gestützt durch die im Studienbericht vorliegenden Analysen zur *Zeit seit Beginn der Erstlinien-Therapie <9 Monate*. Auch hier zeigten sich für Patienten mit und ohne Hirnmetastasen ähnlich positive Behandlungseffekte bei einem Interaktions-p-Wert von 0,7915:

- Patienten ohne Hirnmetastasen: HR=0,75; 95%-KI von 0,60 bis 0,93 (N=381)
- Patienten mit Hirnmetastasen: HR=0,69; 95%-KI von 0,27 bis 1,76 (N=24)

Weitere explorative Analysen der Patienten mit *Zeit seit Beginn der Erstlinien-Therapie ≥9 Monate* zeigten bei Patienten ohne Hirnmetastasen zur Baseline einen vergleichbaren Behandlungseffekt zugunsten von Nintedanib (HR=0,81; 95%-KI: 0,59 bis 1,10; N=221). Der Effektschätzer in der Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen und *Zeit seit Beginn der Erstlinien-Therapie ≥9*

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Monate</i> betrug hingegen HR=1,92 (95% KI: 0,77 bis 4,76; N=25). Allerdings schließt auch dieses Ergebnis den positiven Effekt von Nintedanib (VARGATEF®) in der Gesamtpopulation nicht aus, da das dazugehörige Konfidenzintervall den Behandlungseffekt der Gesamtpopulation nach wie vor beinhaltet, das Ergebnis ebenfalls nicht statistisch signifikant ist und auf nur 25 Patienten beruht.</p> <p><i>Betrachtung des Behandlungseffekts im primären Endpunkt</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war der primäre Endpunkt der LUME-Lung 1 Studie. Für Patienten mit Adenokarzinom war das PFS unter der Behandlung mit Nintedanib+Docetaxel statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Placebo+Docetaxel (p=0,0485). Das Progressionsrisiko für Patienten, die Nintedanib (VARGATEF®) in Kombination mit Docetaxel erhielten, verringerte sich um 16%, verglichen mit Patienten, die mit Placebo+Docetaxel behandelt wurden (HR [95%-KI]: 0,84 [0,71; 1,00]). Dies entsprach einer Verlängerung des medianen PFS um 1,4 Monate von 2,8 auf 4,2 Monate. Für PFS wurde keine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zur Baseline beobachtet. Der Effektschätzer für Patienten mit Hirnmetastasen lag bei 0,79 (95%-KI: 0,39; 1,58) und für Patienten ohne Hirnmetastasen bei 0,84 (95%-KI: 0,70; 1,01). Die Interaktion war statistisch nicht signifikant (p=0,3423).</p> <p><i>Betrachtung weiterer Wirksamkeitsendpunkte</i></p> <p>Auch bei den anderen Wirksamkeitsendpunkten, bei denen in der Gesamtpopulation ein Zusatznutzen gezeigt werden konnte, ergaben sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen. So waren die Effekte bei der Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität (Globaler Gesundheitsstatus, Kognitive Funktion, Schmerzen) konsistent für Patienten mit und ohne Hirnmetastasen (vgl. Dossier Kapitel 4.2.5.5).</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassend sprechen die konsistenten Effekte in den betrachteten Patientenkollektiven, im primären Endpunkt der Studie sowie weiteren Wirksamkeitsendpunkten für eine Gesamtbeurteilung der Studienpopulation der Patienten mit Adenokarzinom und gegen eine getrennte Betrachtung der Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen.</p> <p>2.3 Die Bewertung durch die EMA unterstützt die Betrachtung des Gesamteffekts</p> <p>Entsprechend der EMA-Einschätzung zeigen die Subgruppenanalysen der LUME-Lung 1 Studie konsistente Ergebnisse, die den Gesamteffekt bzgl. Gesamtüberleben in der Adenokarzinom-Population stützen. Auch die EMA adressiert in diesem Zusammenhang, dass die zugrundeliegenden Fallzahlen in der Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen klein sind, die Konfidenzintervalle entsprechend breit ausfallen und zudem die Konfidenzintervalle den Schätzer für den Behandlungseffekt im Gesamtüberleben enthalten. (European Medicines Agency, 2014)</p> <p>2.4 Das Fehlen einer medizinisch-biologischen Rationale spricht für einen Zufallsbefund in der kleinen Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen</p> <p>Zudem lässt sich der beobachtete Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen bei Patienten mit Hirnmetastasen auch biologisch nicht begründen. Eine klare medizinisch-biologische Rationale fehlt somit und lässt ebenfalls auf einen Zufallsbefund schließen.</p> <p>Fazit</p> <p>Für die Gesamtpopulation der Patienten mit Adenokarzinom war der Überlebensvorteil unter der Behandlung mit Nintedanib+Docetaxel statistisch signifikant und klinisch relevant. Die Robustheit und Konsistenz der Behandlungseffekte wurde in verschiedenen Sensitivitäts- und</p>	<p>Die mediane Überlebenszeit unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel betrug 12,6 Monate versus 10,3 Monate unter Placebo plus Docetaxel (HR = 0,83; 95 % KI [0,70; 0,99]; p = 0,036). Die Behandlung mit Nintedanib führte damit zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 2,3 Monate.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal <i>Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen</i></p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Subgruppenanalysen bestätigt. Auch die Bewertung durch die EMA unterstützt die Betrachtung des Gesamteffekts. Für das Merkmal Hirnmetastasen zu Baseline lag nur ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation vor. Die betrachtete Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen war klein und erlaubt keine zuverlässige Aussage. Methodische Gesichtspunkte sowie das Fehlen einer medizinisch-biologischen Rationale sprechen in der Gesamtschau für einen Zufallsbefund.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib (VARGATEF®) sollte aus Sicht von BI die Effektmodifikation für das Merkmal Hirnmetastasen zur Baseline nicht berücksichtigt und stattdessen die Gesamtpopulation der Patienten mit Adenokarzinom herangezogen werden. Somit ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation von Nintedanib (VARGATEF®).</p>	<p>zu <i>Behandlungsbeginn</i> (Interaktionstest $p = 0,125$).</p> <p><i>Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i></p> <p>Die mediane Überlebenszeit unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel betrug 13,5 Monate versus 10,3 Monate unter Placebo plus Docetaxel (HR = 0,80; 95 % KI [0,67; 0,96]; $p = 0,015$). Die Behandlung mit Nintedanib führte damit zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 3,2 Monate.</p> <p><i>Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i></p> <p>Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Zudem zeigte sich in der Endpunktkategorie Morbidität für die Endpunkte Appetitverlust und Übelkeit und Erbrechen ein Beleg auf Effektmodifikation durch das Merkmal <i>Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i>.</p> <p><i>Appetitverlust:</i> Für den Endpunkt Appetitverlust waren keine statistisch signifikanten Unterschiede</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zwischen Interventions- und Kontrollgruppe festzustellen. Es zeigte sich allerdings ein Beleg auf Effektmodifikation durch das Merkmal <i>Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i> (Interaktionstest $p = 0,043$).</p> <p><i>Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i></p> <p>In der Gruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.</p> <p><i>Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i></p> <p>Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Nintedanib. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Endpunktes Appetitverlust betrug 1,6 Monate unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel versus 2,8 Monate im Kontrollarm unter Placebo plus Docetaxel (HR = 2,35; 95 % KI [1,12; 4,94]; $p = 0,024$).</p> <p><i>Übelkeit und Erbrechen:</i> Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Nintedanib [2,8 Monate in der Interventionsgruppe versus 3,8 Monate in der Kontrollgruppe (HR = 1,23; 95 % KI [1,00; 1,50]; p = 0,047)].</p> <p>Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal <i>Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i> (Interaktionstest p = 0,031).</p> <p><i>Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i></p> <p>In der Gruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.</p> <p><i>Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i></p> <p>Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Nintedanib. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Endpunktes Übelkeit und Erbrechen betrug 1,6 Monate unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel versus 4,1 Monate im Kontrollarm unter Placebo plus Docetaxel (HR = 2,72; 95 % KI [1,26; 5,86]; p = 0,011).</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben zeigten nur Patienten ohne Hirnmetastasen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nintedanib. Für die Endpunkte Appetitverlust sowie Übelkeit und Erbrechen wurden statistisch signifikante Nachteile einer Therapie mit Nintedanib bei Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen deutlich.</p> <p>Der Anteil der Studienteilnehmer mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Studienbeginn ist allerdings zu gering, um gesicherte Aussagen isoliert für diese Patientensubgruppe treffen zu können (49 von 658). Dies zeigt sich insbesondere am breiten Konfidenzintervall des Effektschätzers für den Endpunkt Gesamtüberleben. Weiterhin stellt sich die Gruppe der Patienten mit Hirnmetastasen in der Versorgungspraxis als äußerst heterogen bezüglich Anzahl und Lokalisation der Metastasen dar und vielfach ist zu Beginn einer Zweitlinientherapie nicht bekannt, ob ein Patient asymptomatische Hirnmetastasen aufzeigt. Es ist deshalb sowohl aus methodischer Sicht als auch aus Versorgungssicht sachgerecht, den Zusatznutzen von Nintedanib für eine Gesamtpopulation im</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Anwendungsgebiet zu bestimmen und nicht in zwei Subgruppen zu differenzieren. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit zu Behandlungsbeginn asymptomatischen Hirnmetastasen nicht von einer Behandlung mit Nintedanib profitieren. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der Relevanz dieser Patientengruppe in der Versorgungspraxis als kritisch anzusehen und sollte deshalb bei der Entscheidung für eine palliative Therapie berücksichtigt werden.
S. 55 und S. 50	<p>3 Die Betrachtung von <i>Symptomatik der Erkrankung</i> und <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> über Responderanalysen ist ein akzeptiertes Vorgehen</p> <p>Das IQWiG zieht bei der Betrachtung der <i>Symptomatik der Erkrankung</i> und <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> ausschließlich die Analysen zur <i>Zeit bis zur Verschlechterung</i> heran, nicht aber die <i>Responderanalysen</i>. Dieses Vorgehen begründet das IQWiG zum einen mit dem Argument, dass „aufgrund des natürlichen Verlaufs der Indikation [...] eher von einer Verschlechterung der Symptomatik ausgegangen“ wird (IQWiG Nutzenbewertung S. 55), zum anderen damit, dass das Schätzen der relativen Risiken, „aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern keine adäquate Auswertung“ darstellt (IQWiG Nutzenbewertung S. 50).</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position Boehringer Ingelheim</p> <p>BI ist der Auffassung, dass die erreichten patientenrelevanten und statistisch signifikanten Verbesserungen in Symptomatik und Lebensqualität berücksichtigt werden sollten. Die Responderanalyse ist eine adäquate Methode, diesen Unterschied aufzuzeigen, da sie auf akzeptierten Grenzen für klinisch relevante Verbesserungen basiert und die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern ausreichend berücksichtigt.</p> <p>Bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung spielen die Endpunkte <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> und die Kontrolle der <i>Symptomatik der Erkrankung</i> eine bedeutende Rolle. Beide Endpunktkategorien werden in der AM-NutzenV (§ 5) als patientenrelevante Endpunkte erwähnt und werden auch vom IQWiG (Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“) als solche anerkannt (IQWiG, 2011).</p> <p>Dabei ist es für die Nutzenbewertung von Relevanz, dass die Erfassung der Endpunkte in einem patientenrelevanten Maß durchgeführt wird. Dieser Anforderung ist BI mit der Darstellung der Daten zur <i>gesundheitsbezogenen Lebensqualität</i> und zur Kontrolle der <i>Symptomatik der Erkrankung</i> anhand der Operationalisierungen <i>Zeit bis zur Verschlechterung</i> und <i>Responderanalyse</i> gefolgt.</p> <p>Beide Methoden</p> <ul style="list-style-type: none">• wurden in der LUME-Lung 1 Studie verblindet anhand der Symptom- und Funktionsskalen der validierten Fragebögen EORTC-QLQ C30 und LC13 erfasst,• beachten die auf Patientenebene als klinisch relevant angesehene Differenz von mindestens 10 Punkten (Osoba et al., 1998; Cocks et al., 2011),	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • berücksichtigen die unterschiedlichen Beobachtungsdauern der Patienten und • sind vom IQWiG im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Crizotinib (Xalkori®) und Afatinib (Giotrif®) bereits anerkannt worden (IQWiG, 2013b, IQWiG, 2014). <p>Da akzeptierte Kriterien zur Bewertung der klinischen Relevanz verwendet wurden, ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen somit gleichzeitig als klinisch relevant zu werten.</p> <p>Die beiden verwendeten Operationalisierungen bilden dabei unterschiedliche patientenrelevante Nutzenaspekte ab, die jeweils eine eigenständige Berechtigung haben.</p> <p>Die <i>Zeit bis zur Verschlechterung</i> beschreibt die Verzögerung des Neuauftretens bzw. der Verschlechterung von Symptomen und ist eher mit dem Aufhalten des Fortschreitens der Krebserkrankung verbunden bzw. betrachtet insbesondere die Patienten, die einen Erhalt ihrer Lebensqualität erfahren. Dabei wird die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert gemessen.</p> <p>Die <i>Responderanalysen</i> bilden die Verbesserung der Lebensqualität respektive der bereits initial vorhandenen Symptomatik ab. Ein Responder ist definiert als ein Patient mit einer durchschnittlichen Verbesserung der Lebensqualität / der Symptomatik um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert über alle Beobachtungszeitpunkte hinweg. Das heißt, dass für jeden Patienten die Ergebnisse aller Erhebungen der Fragebögen in die Berechnung einfließen und damit die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern berücksichtigt sind.</p> <p>Fazit</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gerade in Anbetracht des natürlichen Verlaufs der Erkrankung sind Verbesserungen der Lebensqualität und Symptomatik als patientenrelevant zu bewerten. Daher stellt aus Sicht von BI die Responderanalyse eine relevante Analyse dar, die zudem die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern der Patienten berücksichtigt.</p> <p>Somit sind die in der LUME-Lung 1 Studie erreichten signifikanten und patientenrelevanten Verbesserungen (<i>Globaler Gesundheitsstatus, Kognitive Funktion, Schmerzen [allgemein]</i>), die über das beschriebene Responder-Kriterium ermittelt wurden, für die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib (VARGATEF®) zu berücksichtigen.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Morbidität wurden die Analysen „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)“, „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)“ und „Gesundheitszustand über die VAS (visuelle Analogskala) des EQ-5D“ sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität die Analyse „Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)“ berücksichtigt.</p>
S. 52	<p>4 Weitere Aspekte</p> <p>4.1 Verzögerung des Krankheitsfortschreitens (PFS) ist ein patientenrelevanter Endpunkt</p> <p>Der Endpunkt PFS wurde vom IQWiG in der Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingestuft. Zur Begründung der Ablehnung führt das IQWiG an, dass die Krankheitsprogression in der Studie LUME-Lung 1 ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erhoben wurde [Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST), Version 1.0] und dieser Endpunkt somit nicht über eine vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik erfasst wurde (IQWiG Nutzenbewertung S. 52).</p> <p>Position Boehringer Ingelheim</p> <p>Aus Sicht von BI ist eine Ablehnung des Endpunktes PFS nicht angemessen. Vielmehr ist die objektive Erhebung und Bewertung von PFS von hoher Relevanz für die Nutzenbewertung und je</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt der Studie. Das mediane PFS betrug 4,2 Monate unter der Kombination aus</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 26	<p>nach Indikation, Krankheitsschwere und Therapiesituation unter Berücksichtigung einer Beeinträchtigung der QoL sowie Symptomatik zu bewerten. Dies wird gestützt durch die World Health Organization (WHO), die die Krankheitsprogression als eines von vier Kriterien ansieht, um die Veränderung eines Tumorleidens zu beschreiben (Miller et al., 1981).</p> <p>Des Weiteren ist die Zeit ohne Tumorprogress ein aus Patientensicht wichtiges Entscheidungskriterium für die Wahl einer Therapie (Mühlbacher and Bethge, 2014). Die Patienten nehmen eine Verlängerung des PFS als Vorteil wahr (Bridges et al., 2012) (vgl. Dossier Kapitel 4.2.5.2). In Modul 4A, Kapitel 4.2.5.2 des Nutzendossiers zu Nintedanib (VARGATEF®) ist die Patientenrelevanz des PFS bei NSCLC-Patienten ausführlich dargestellt und argumentiert (Boehringer Ingelheim, 2015).</p> <p>4.2 Berücksichtigung von patientenrelevanten und signifikanten Behandlungseffekten</p> <p>Die <i>Zeit bis zur Verschlechterung</i> der Symptomatik für den Endpunkt Schmerzen (Arm / Schulter) zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nintedanib + Docetaxel. Das Ausmaß des Effekts war aus Sicht des IQWiG bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt jedoch nicht mehr als geringfügig (IQWiG Nutzenbewertung S. 26).</p>	<p>Nintedanib und Docetaxel versus 2,8 Monate im Kontrollarm unter Placebo plus Docetaxel (HR = 0,84; 95 % KI [0,71; 1,00]; p = 0,049). Daraus ergibt sich ein Unterschied von 1,4 Monaten zugunsten der Behandlung im Interventionsarm.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt Komponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim PFS nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 63	<p>Position Boehringer Ingelheim</p> <p>BI vertritt die Position, dass signifikante und patientenrelevante Behandlungseffekte für die Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen sind. Somit ergibt sich aus Sicht von BI für den Endpunkt Schmerzen (Arm / Schulter) für die <i>Zeit bis zur Verschlechterung</i> der Symptomatik ein Zusatznutzen zugunsten von Nintedanib (VARGATEF®).</p> <p>4.3 Für die Berechnung der Zielpopulation sind auch die Patienten relevant, die im betrachteten Jahr versterben</p> <p>Das IQWiG nimmt als Ausgangswert für die Berechnung der Untergrenze der Zielpopulation die 5-Jahresprävalenz für 2015 an, da bei der Berechnung von BI auch die Patienten eingeschlossen wurden, die im Jahr 2015 versterben. Damit ergibt sich eine Untergrenze von 3.697 Patienten. (IQWiG Nutzenbewertung S. 63).</p> <p>Position Boehringer Ingelheim</p>	<p>Für den Endpunkt Schmerz des EORTC QLQ-C30 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Für den Endpunkt Schmerzen (Arm/Schulter) des E-ORTC QLQ-LC13 zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nintedanib. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Endpunktes Schmerzen (Arm/Schulter) betrug 5,8 Monate unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel versus 4,2 Monate im Kontrollarm unter Placebo plus Docetaxel (HR = 0,80; 95 % KI [0,63; 1,00]; p = 0,046).</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 64	<p>Aus Sicht von BI stellt die Summe aus Inzidenz und 5-Jahresprävalenz den relevanten Ausgangswert für die Berechnung dar, da auch die im laufenden Jahr verstorbenen Patienten prinzipiell für eine Behandlung mit Nintedanib (VARGATEF®) in Frage gekommen sein könnten. Durch den von BI gewählten Ansatz werden die innerhalb eines Jahres behandelbaren Patienten erfasst (vgl. Dossier Kapitel 3.2.4).</p> <p>Die 5-Jahresprävalenz ist lediglich eine Punktprävalenz und betrachtet damit eben nicht die behandelbaren Patienten des laufenden Jahres, sondern nur die Patienten, bei denen am Anfang des Jahres eine Erkrankung bekannt war.</p> <p>4.4 Die den Kosten zugrunde gelegte Therapiedauer korrespondiert mit der Anzahl der angesetzten Docetaxel-Zyklen</p> <p>Das IQWiG beschreibt, dass für die Ermittlung der Kosten bezogen auf das gesamte Jahr, für Nintedanib (VARGATEF®) 348 Behandlungstage (365 Tage minus 17 Behandlungstage mit Docetaxel) anzusetzen sind (IQWiG Nutzenbewertung S. 64).</p> <p>Position Boehringer Ingelheim</p> <p>BI ist der Ansicht, dass zur Berechnung der Kosten von Nintedanib (VARGATEF®) 340 Behandlungstage angenommen werden sollten.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmen im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde. Die genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage sind präzisere Angaben nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Laut Fachinformation wird Nintedanib (VARGATEF®) an den Tagen 2 bis 21 eines 21-tägigen Standardbehandlungszyklus mit Docetaxel angewendet (Boehringer Ingelheim, 2014).</p> <p>Ausgehend von einer Jahrestherapie mit abgerundet jeweils 17 Behandlungszyklen Docetaxel pro Jahr ergeben sich entsprechend 340 Behandlungstage (17 x 20 Tage) für Nintedanib (VARGATEF®).</p> <p>Würde die Betrachtung über die 17 Zyklen à 21 Tage = 357 Tage Kombinationstherapie Nintedanib + Docetaxel hinausgehen, müsste prinzipiell ein achtzehnter Zyklus Docetaxel-Therapie mit sich anschließenden 7 Tagen Nintedanib-Therapie berücksichtigt werden.</p> <p>Da in den Fachinformationen von Docetaxel und Nintedanib (VARGATEF®) keine Therapiedauern vorgegeben sind (Boehringer Ingelheim, 2014, Hospira Deutschland GmbH, 2010), gilt es hier einen gemeinsamen Nenner für die Therapiedauer zu ermitteln. D.h. entweder werden zur Berechnung der Jahrestherapiekosten bei Nintedanib (VARGATEF®) und Docetaxel 17 Zyklen berücksichtigt oder für beide entsprechend jeweils zusätzlich ein 18ter angebrochener Zyklus.</p>	<p>Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Nintedanib im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden 340 Behandlungstage pro Patient pro Jahr herangezogen (Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr: 17 Zyklen).</p>

Literaturverzeichnis

- BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG. 2014. *Fachinformation Vargatef® 100 mg Weichkapseln (Nintedanib)* [Online]. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 2015-04-20].
- BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG. 2015. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Nintedanib (Vargatef®)* [Online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/155/#tab/dossier> [Zugriff: 2015-04-20].
- BRIDGES, J. F., MOHAMED, A. F., FINNERN, H. W., WOEHL, A. & HAUBER, A. B. 2012. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer*, 77, 224-31.
- COCKS, K., KING, M. T., VELIKOVA, G., MARTYN ST-JAMES, M., FAYERS, P. M. & BROWN, J. M. 2011. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol*, 29, 89-96.
- COLLINS, R. & MACMAHON, S. 2001. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, I: clinical trials. *Lancet*, 357, 373-80.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2013. *Guideline on adjustment for baseline covariates* [Online]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144946.pdf [Zugriff: 2015-04-20].
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2014. *CHMP assessment report - Vargatef* [Online]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002569/WC500179972.pdf [Zugriff: 2015-04-20].
- GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. 2014. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]* [Online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf [Zugriff: 2015-04-20].
- HOSPIRA DEUTSCHLAND GMBH. 2010. *Fachinformation Docetaxel Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* [Online]. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 2015-04-20].
- INSTITUT FUER QUALITAET UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. 2013a. *Allgemeine Methoden: Version 4.1 vom 28.11.2013* [Online]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf [Zugriff: 2015-04-20].
- INSTITUT FUER QUALITAET UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. 2013b. *IQWiG-Bericht – Nr. 151 - Crizotinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V* [Online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13_A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf [Zugriff: 2015-04-20].
- INSTITUT FUER QUALITAET UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. 2014. *IQWiG-Bericht – Nr. 206 - Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V* [Online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Zugriff: 2015-04-20].
- INSTITUT FUER QUALITAET UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. 2011. *Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie Version 1.1. Stand: 21.11.2011* [Online]. URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf [Zugriff: 2015-04-20].
- MILLER, A. B., HOOGSTRATEN, B., STAQUET, M. & WINKLER, A. 1981. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, 47, 207-14.
- MÜHLBACHER, A. C. & BETHGE, S. 2014. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ*.
- OSOBA, D., RODRIGUES, G., MYLES, J., ZEE, B. & PATER, J. 1998. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*, 16, 139-44.
- POCOCK, S. J., ASSMANN, S. E., ENOS, L. E. & KASTEN, L. E. 2002. Subgroup analysis, covariate adjustment and baseline comparisons in clinical trial reporting: current practice and problems. *Stat Med*, 21, 2917-30.
- RECK, M., KAISER, R., MELLEMGAAARD, A., DOUILLARD, J. Y., ORLOV, S., KRZAKOWSKI, M., VON PAWEL, J., GOTTFRIED, M., BONDARENKO, I., LIAO, M., GANN, C. N., BARRUECO, J., GASCHLER-MARKEFSKI, B., NOVELLO, S. & GROUP, L. U.-L. S. 2014. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 15, 143-55.
- SENN, S. & HARRELL, F. 1997. On wisdom after the event. *J Clin Epidemiol*, 50, 749-51.

5.2 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	17.04.2015
Stellungnahme zu	Nintedanib Vargatef®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

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.55, 3. Abschnitt , Zeile 13-15	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In der Nutzenbewertung ordnet das IQWiG den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D, der Endpunktkategorie Morbidität zu. In bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Wirkstoffen im Bereich des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ist der EQ- 5D Fragebogen samt VAS der Endpunktkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet worden [1,2].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS „an individual’s rating for their current health-related quality of life state“ dar [3]. Dieser Intention folgend möchten wir anregen, die EQ-5D VAS wie in früheren Verfahren als Endpunkt in der Kategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ darzustellen.</p>	<p>Der Gesundheitszustand erhoben über die VAS (visuelle Analogskala) des EQ-5D wurde in der Endpunktkategorie Morbidität berücksichtigt.</p>

Literaturverzeichnis:

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss. IQWiG Nutzenbewertung Afatinib. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. IQWiG Nutzenbewertung Crizotinib. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13_A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf
- [3] EuroQoL Group. EQ-5D Nomenclature. <http://www.euroqol.org/about-eg-5d/eq-5d-nomenclature.html>

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

Datum	20.04.2015
Stellungnahme zu	Nintedanib/Vargatef®
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nintedanib (Vargatef[®]) wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie. (1)</p> <p>Bristol-Myers Squibb (B-MS) nimmt als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen am Stellungnahmeverfahren für Nintedanib (Vargatef[®]) innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V teil. B-MS hat 2014 bei der EMA einen Antrag auf Zulassung für Nivolumab, einem monoklonalen Antikörper, in der Indikation nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom gestellt. Die Zulassung wird in den nächsten Monaten erwartet. Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet hat bereits stattgefunden; das Dossier ist in Vorbereitung. B-MS ist außerdem Hersteller des Wirkstoffs Etoposid (Etopophos[®]), der in dem vom Gemeinsamen Bundesausschuss auf der Webseite veröffentlichten Dokument „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGV Vorgang: 2013-B-119 Nintedanib“ als im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel genannt wird.</p>	
<p>Unterschiedliche Ableitung des Zusatznutzens für die Subgruppe „Patienten mit Hirnmetastasen“</p> <p>Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) für Nintedanib mehrere Substanzen definiert und diese der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG (Boehringer Ingelheim) zum Nachweis des Zusatznutzens zur Auswahl gestellt. Neben den Chemotherapien Docetaxel und Pemetrexed können auch die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib als Alternativen gewählt werden, letztere jedoch eingeschränkt auf Patienten mit aktivierenden Mutationen. Von Seiten des G-BA wurden keine weiteren Subpopulationen im Indikationsgebiet („lokal fortgeschrittenes, metastasiertes oder lokal rezidiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Docetaxel“) benannt.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG kommt zu dem Ergebnis, dass sich zwei Subgruppen im Anwendungsgebiet bzgl. des Zusatznutzens unterscheiden. In seinem Vorschlag zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens fasst das IQWiG zusammen, dass es einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bei Patienten ohne Hirnmetastasen gibt, während ein Anhaltspunkt auf einen geringeren Zusatznutzen bei Patienten mit Hirnmetastasen vorliegt. (S. 8, (2)) Beide Aussagen beziehen sich auf den Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel + Placebo.</p> <p>Gemäß seiner formalen Vorgaben und den Berechnungen der Interaktionstests für Subgruppen hat das IQWiG die Subgruppenanalysen in die Herleitung des Zusatznutzens einbezogen. Anhand dieser Kriterien hätte jedoch bei dem hier vorliegenden Hinweis auf eine Interaktion ($p=0,1247$) für den Endpunkt Overall Survival (OS) auch die Gesamtpopulation in die Ableitung des Zusatznutzens mit einbezogen werden müssen. Insbesondere, da sich in den übrigen zugehörigen Endpunkten PFS ($p=0,3423$), ORR ($p=0,6421$), DCR ($p=0,4767$) keine Hinweise oder Belege auf Interaktionen zeigen.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Morbidität (basierend auf den Auswertungen von EORTC QLQ-C30) zeigen sich zwar Belege auf eine Interaktion, jedoch ist die Ergebnissicherheit gering (Anhaltspunkt) und es sind nicht-schwerwiegende Symptome (Appetitverlust und Übelkeit und Erbrechen). Speziell für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich die Interaktion für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung, jedoch nicht für die Responderanalysen, die Ergebnisse sind auch hier nicht konsistent. Zudem sind die Ergebnisse nicht entgegengesetzt zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation.</p> <p>Desweiteren war diese Subgruppe kein Stratifizierungsfaktor, die Patientenzahlen sind unbalanziert bezüglich der Behandlungsgruppen (8,1% bei Nintedanib + Docetaxel und 6,8% in dem Vergleichsarm Placebo + Docetaxel). Die Ergebnisse sind daher mit äußerster Vorsicht zu interpretieren.</p> <p>Einer Ableitung auf einen unterschiedlichen Zusatznutzen für diese Subgruppe folgt Bristol-Myers Squibb daher aus den oben geschilderten Gründen nicht. Eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens sollte zumindest auch auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation in</p>	<p>Für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal <i>Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i>. Nur Patienten ohne Hirnmetastasen zeigten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nintedanib. Zusätzlich zeigten sich für dieses Merkmal Belege auf Effektmodifikation in der Endpunktkategorie Morbidität (Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik). Für die Endpunkte Appetitverlust sowie Übelkeit und Erbrechen wurden statistisch signifikante Nachteile einer Therapie mit Nintedanib bei Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen deutlich.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verbindung mit den Ergebnissen für diese Subgruppe erfolgen und nicht ausschließlich auf Basis der Subgruppenanalysen alleine.</p> <p>In wie weit die Unterscheidung dieser beiden Patientengruppen im Zusammenhang mit der vorliegenden Therapie auch in der Praxis relevant ist, sollte mit Behandlern des Lungenkarzinoms diskutiert werden. B-MS regt daher an, die ärztliche Perspektive in diesem Zusammenhang einzubeziehen.</p>	<p>Der Anteil der Studienteilnehmer mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Studienbeginn ist allerdings zu gering, um gesicherte Aussagen isoliert für diese Patientensubgruppe treffen zu können (49 von 658). Dies zeigt sich insbesondere am breiten Konfidenzintervall des Effektschätzers für den Endpunkt Gesamtüberleben. Weiterhin stellt sich die Gruppe der Patienten mit Hirnmetastasen in der Versorgungspraxis als äußerst heterogen bezüglich Anzahl und Lokalisation der Metastasen dar und vielfach ist zu Beginn einer Zweitlinientherapie nicht bekannt, ob ein Patient asymptomatische Hirnmetastasen aufzeigt. Es ist deshalb sowohl aus methodischer Sicht als auch aus Versorgungssicht sachgerecht, den Zusatznutzen von Nintedanib für eine Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet zu bestimmen und nicht in zwei Subgruppen zu differenzieren.</p> <p>Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit zu Behandlungsbeginn asymptomatischen Hirnmetastasen nicht von einer Behandlung mit Nintedanib profitieren. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der Relevanz dieser Patientengruppe in der Versorgungspraxis als kritisch anzusehen und sollte deshalb bei der Entscheidung für eine palliative Therapie berücksichtigt werden.</p>
<p>Progressionsfreies Überleben als patientenrelevanter Endpunkt im NSCLC</p> <p>Boehringer Ingelheim berücksichtigt in der Diskussion des Zusatznutzens von Nintedanib unter dem Endpunkt Morbidität u.a. das progressionsfreie Überleben [Progression Free Survival (PFS)], für das ein statistisch signifikanter Effekt in der LUME-Lung 1 Studie nachgewiesen wurde (HR: 0,84 [0,71; 1,00]; p=0,0485) (S. 14 und 21 im Modul 4).</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Kapitel 4.2.5.2. des Modul 4 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (...<i>Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen,...</i>) führt Boehringer Ingelheim aus, worauf sich die Aussage zur Patientenrelevanz von PFS stützt. Demnach gibt es mehrere Untersuchungen, darunter ein aktuelles deutsches Discret Choice Experiment mit 211 NSCLC Patienten im Stadium IV, die zeigen, dass Patienten die Verlängerung des PFS als direkten Vorteil ansehen (S. 39f im Modul 4). Die direkte Patientenrelevanz des PFS ist unabhängig von der eigentlichen Messmethode.</p> <p>Eine bereits ältere Patientenbefragung im nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom hatte gezeigt, dass im Verlauf einer fortgeschrittenen Erkrankung die Relevanz der Tumor- und Symptomkontrolle für den Patienten wichtiger wird, und dass eine Therapie zur Besserung der Tumorsymptome gewünscht wird, auch wenn keine Lebensverlängerung mehr erreicht werden kann (3).</p> <p>Das IQWiG schließt PFS jedoch nicht in die Nutzenbewertung von Nintedanib ein. Interessanterweise merkt das IQWiG an, dass es nachvollziehbar ist, dass eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für den Patienten relevant sei (S. 52 (2)) und zitiert die von Boehringer Ingelheim vorgebrachten Referenzen. Ohne weitere Begründung setzt das IQWiG aber hinzu: „Diese Feststellung begründet jedoch nicht, dass ein Parameter, der zur Messung einer Progression und zur Therapiesteuerung eingesetzt wird, per se geeignet ist, einen patientenrelevanten Therapieeffekt eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beschreiben.“ Das IQWiG zieht sich auf den Standpunkt zurück, dass ein Endpunkt, dessen Messung auf bildgebenden Verfahren beruht und nicht über eine vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik erfasst wird, nur akzeptiert werden kann, wenn der Endpunkt ein valider Surrogatparameter für Symptome, Lebensqualität, psychische Belastungen (...) sei. Ohne die von Boehringer Ingelheim angeführten Untersuchungen zur Patientenrelevanz von PFS näher zu betrachten oder zu diskutieren, bemerkt das IQWiG, dass „entsprechende Nachweise“ zur Validierung nicht vorgelegt worden seien.</p> <p>Eine signifikante Verbesserung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (bei vertretbaren Nebenwirkungen) zeigt insbesondere in der Palliativsituation, die in der Regel bei Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC vorliegt, einen</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>patientenrelevanten Nutzen hinsichtlich einer Verbesserung der Beschwerden an. Folgerichtig sollte das PFS nach unserer Einschätzung bei Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinom ein ausreichend valider Endpunkt aufgrund seiner Relevanz für den Patienten sein. Da PFS als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt angesehen werden kann, entfällt die Notwendigkeit einer Validierung als Surrogatparameter.</p> <p>Ohne Zweifel ist das Gesamtüberleben für Patienten mit NSCLC und in onkologischen Indikationen im Allgemeinen ein besonders wichtiger patientenrelevanter Endpunkt, jedoch schließt diese Einschätzung nicht aus, dass weitere Endpunkte, insbesondere das PFS, als eigenständige Endpunkte und nicht als Surrogatparameter für diese Patienten von Relevanz sind.</p> <p>Mit der standardisierten Ablehnung des PFS durch das IQWiG werden Bestrebungen von Wissenschaftlern und von Herstellern, valide Methoden zur Patientenpräferenzmessung zu entwickeln und in Untersuchungen mit Patienten zu nutzen, konterkariert. Dies steht im Gegensatz zu den Diskussionen mit Entscheidungsträgern und Patientenvertretern, in denen umfangreichere und methodisch anerkannte Untersuchungen</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zur Patientenrelevanz von Endpunkten eingefordert werden. Es wäre wünschenswert, wenn das IQWiG in der frühen Nutzenbewertung wenigstens die zitierten Untersuchungen zu Patientenpräferenzen inhaltlich diskutieren würde bzw. darüber hinausgehend den Stand der Forschung in dem jeweiligen Indikationsgebiet aktiv aufbereiten könnte. Das IQWiG selbst hat bereits Methoden der Patientenpräferenzmessung untersucht (Pilotprojekte zum Analytical Hierarchy Process und zur Conjoint-Analyse) und dabei die Bedeutung einer Berücksichtigung von Patientenpräferenzen z.B. innerhalb von HTA-basierten Entscheidungsprozessen, herausgestellt (siehe hierzu (4), (5)).</p> <p>B-MS bittet den G-BA – wie bereits in seiner Stellungnahme zu Dabrafenib und Afatinib – die Diskussion zu PFS als eigenständigen Endpunkt in Studien zu onkologischen Indikationen fortzusetzen. Dies erscheint uns 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>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt der Studie. Das mediane PFS betrug 4,2 Monate unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel versus 2,8 Monate im Kontrollarm unter Placebo plus Docetaxel (HR = 0,84; 95 % KI [0,71; 1,00]; p = 0,049). Daraus ergibt sich ein Unterschied von 1,4 Monaten zugunsten der Behandlung im Interventionsarm.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	PFS nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.

Bestimmung der Patientenpopulationen im NSCLC

Das Nutzenbewertungsverfahren zu Nintedanib ist das dritte Verfahren nach §35a SGB V im fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, nach dem Verfahren zu Crizotinib (2013, [\(6\)](#)) und zu Afatinib (2014, [\(7\)](#)). Beide bisher bewerteten Substanzen sind TKI, die als zielgerichtete Behandlung nur für bestimmte, kleine Patientengruppen innerhalb des NSCLC indiziert sind. Ihr Einsatz ist an das Vorliegen von aktivierenden Mutationen (ALK-Translokation bzw. EGFR-Mutation) gebunden. Mit Nintedanib ist nun eine Substanz zugelassen, die in einer größeren Patientenpopulation, dem lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder lokal rezidierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Adenokarzinom-Histologie, zur Anwendung kommt, nach Chemotherapie-Vorbehandlung und in Kombination mit Docetaxel. Die Boehringer Ingelheim leitet in Modul 3 eine Zielpopulation in einer Spanne von 6.592 - 15.148 Patienten ab (S 28 in Modul 3). Dem folgt das IQWiG, sieht die Angaben aber als obere Range an und geht von einer unteren Schwelle von ca. 3.700 Patienten aus (S. 63 [\(2\)](#)); diese niedrigere Anzahl basiert auf den 5-Jahres-Prävalenzzahlen des Robert-Koch-Instituts ohne Hinzurechnung der kalkulierten Inzidenzzahlen für 2015, die Boehringer Ingelheim zusätzlich in ihrer Ableitung angegeben hatte.

Anhand der drei unterschiedlichen Berechnungen zu den Patientenpopulationen, die sich in den bereits vorliegenden Dossiers zum fortgeschrittenen NSCLC finden sowie anhand der darauf basierenden IQWiG Bewertungen, bleibt unklar, anhand welcher Kriterien der G-BA die Zielpopulationen für seine Nutzenbewertungsbeschlüsse final ableitet. Als Firma, die ebenfalls in dem Indikationsgebiet tätig ist, würden wir uns eine größere Transparenz von Seiten des G-BA wünschen, welche Referenzen und Berechnungsschritte am Ende zu der in dem Nutzenbewertungsbeschluss aufgeführten Zielpopulation führen, um so konsistente Ableitung von Patientenpopulationen für Nutzenbewertungen im gleichen Anwendungsgebiet zu gewährleisten. Dies würde es Herstellern auch erlauben, Herleitungen zu übernehmen. Dies ist in dem hier benannten Anwendungsgebiet des NSCLC eine aktuelle Fragestellung, da beide bereits erwähnten TKI einer befristeten Nutzenbewertung unterliegen und erneute Bewertungen in 2015 (Afatinib) bzw. 2016 (Crizotinib) stattfinden werden. Da jeweils ein gesamtes neues Dossier einzureichen ist, wird auch Modul 3 und die Epidemiologie des NSCLC von den betroffenen Firmen erneut aufbereitet werden. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, in wie weit der G-BA eine konsistente Ableitung von Patientenpopulationen in diesem Anwendungsgebiet vornehmen und transparent machen wird.

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde. Die genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage sind präzisere Angaben nicht möglich.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: siehe oben zur Diskussion „Subgruppe mit Hirnmetastasen“</p> <p>B-MS schlägt vor, die Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen nicht separat zu betrachten und den Zusatznutzen auf Basis der Ergebnisse für die Gesamtpopulation und der Subgruppen herzuleiten.</p>	<p>Siehe Anmerkungen auf S. 83 ff.</p>

Literaturverzeichnis

1. Boehringer Ingelheim. Fachinformation Vargatef® 100mg Weichkapseln; 2014.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nintedanib - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V [Dossierbewertung Stand 30.03.2015]; 2015. (IQWiG-Berichte Nr. 290).
3. Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *BMJ (Clinical research ed.)* 1998; 317(7161):771–5.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Analytic Hierarchy Process (AHP) – Pilotprojekt zur Erhebung von Patienten-präferenzen in der Indikation Depression [Arbeitspapier Stand 08.05.2013]; 2013. (IQWiG-Berichte Nr. 163).
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pilotstudie Conjoint Analyse in der Indikation Hepatitis C - Kurzfassung zum Arbeitspapier [Version 1.1, Stand 23.07.2014]; 2014.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [02.05.2013]; 2013.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss 1 des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib [08.05.2014]; 2014.

5.4 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	20. April 2015
Stellungnahme zu	Nintedanib/ Vargatef ®
Stellungnahme von	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	
<p>In der IQWiG Bewertung des Wirkstoffes Nintedanib wird ausführlich auf die Studien-Populationen Lungenkarzinompatienten mit Hirnmetastasen und Lungenkarzinompatienten ohne Hirnmetastasen eingegangen.</p> <p>Die Patientenanzahl mit Hirnmetastasen ist in der Verumgruppe n = 26 (~ 8% der Studienpopulation) und im Placeboarm n= 23 (7,4%). [1]. Zwischen den Patienten mit Hirnmetastasen gibt es keinen statisch signifikanten Unterschied In Bezug auf den Endpunkt: Gesamtüberleben.</p> <p>Das IQWiG führt dann weiter aus, dass allerdings mehr Nebenwirkungen im Verum Arm bei Patienten mit Hirnmetastasen dazu führt, dass - nach IQWiG Meinung - die Nebenwirkungen überwiegen, und so in dieser Subgruppe ein geringerer Zusatznutzen attestiert wird.</p> <p>Nach welchen Verfahren werden negative und positive Wirkungen miteinander verglichen? Nach welchen Kriterien werden die unterschiedlichen Punkte gegeneinander abgewogen?</p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel auf Basis einer Gesamtschau der Effekte auf patientenrelevante Endpunkte unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als „gering“ ein.</p> <p>Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine statistisch signifikante, aber gering ausgeprägte Verlängerung der medianen Überlebensdauer (Gesamtüberleben) aus den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegten Daten der Phase-III-Studie LUME-Lung 1 hervorgeht.</p>

Stellungnehmer: medac Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	
	<p>Die negativen und positiven Effekte einer Therapie mit Nintedanib, eine kürzere Zeitspanne bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptome Diarrhoe sowie Übelkeit und Erbrechen, eine längere Zeitspanne bis zur Verschlechterung der Schmerzsymptomatik (Arm/Schulter) sind nicht in einer Weise ausgeprägt, die Einschätzung zum therapierelevanten Nutzen infrage zu stellen. In Bezug auf Endpunkte der Kategorie Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt sich kein Hinweis auf einen Nachteil für eine Therapie mit Nintedanib.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird aufgrund des Vorliegens einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie als „Hinweis“ eingestuft.</p>
<p>Betrachtet man die Patientengruppe mit Hirnmetastasen genauer, so fällt auf, dass diese Patienten in der Placebogruppe im Trend länger leben, als die Patienten der Placebogruppe ohne Hirnmetastasen (Tabelle 19, S. 29; [1]). Der absolute Unterschied beträgt 1,3 Monate.</p>	

Allgemeine Anmerkung					
Studie	Nintedanib + Docetaxel		Placebo + Docetaxel		Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel
Endpunkt	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [Q1; Q3]	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [Q1; Q3]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Merkmal Subgruppe	Patienten mit Ereignissen n (%)		Patienten mit Ereignissen n (%)		
LUME-Lung 1					
Gesamtüberleben					
Hirnmetastasen					
Ja	26	6,8 [5,1; 17,9] 24 (92,3)	23	11,6 [5,7; 19,9] 18 (78,3)	1,27 [0,67; 2,38] 0,460 ^a
Nein	296	13,5 [5,6; 24,6] 235 (79,4)	313	10,3 [5,5; 19,9] 258 (82,4)	0,80 [0,67; 0,96] 0,015 ^a
Interaktion:					0,125
a: eigene Berechnung, asymptotisch					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; Q1: 25 %-Quartil; Q3: 75 %-Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;					

Patienten mit Hirnmetastasen in der Placebogruppe haben ein medianes Überleben von 11,6 Monaten. Hier stellt sich die Frage, ob in der Patientenselektion auf Grund der kleinen Patientenzahlen nicht ein Bias enthalten ist und diese kleine Patientenzahlen nicht ausreichen, um nach dem Kriterium: Hirnmetastasen zu stratifizieren?

Für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal *Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn*. Nur Patienten ohne Hirnmetastasen zeigten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nintedanib. Zusätzlich zeigten sich für dieses Merkmal Belege auf Effektmodifikation in der Endpunktkategorie Morbidität (Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik). Für die Endpunkte Appetitverlust sowie Übelkeit und Erbrechen wurden statistisch signifikante Nachteile einer Therapie mit Nintedanib bei Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen deutlich.

Der Anteil der Studienteilnehmer mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Studienbeginn ist allerdings zu gering, um gesicherte Aussagen isoliert für diese Patientensubgruppe treffen zu können (49 von 658). Dies zeigt sich

Stellungnehmer: medac Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	
	<p>insbesondere am breiten Konfidenzintervall des Effektschätzers für den Endpunkt Gesamtüberleben. Weiterhin stellt sich die Gruppe der Patienten mit Hirnmetastasen in der Versorgungspraxis als äußerst heterogen bezüglich Anzahl und Lokalisation der Metastasen dar und vielfach ist zu Beginn einer Zweitlinientherapie nicht bekannt, ob ein Patient asymptotische Hirnmetastasen aufzeigt. Es ist deshalb sowohl aus methodischer Sicht als auch aus Versorgungssicht sachgerecht, den Zusatznutzen von Nintedanib für eine Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet zu bestimmen und nicht in zwei Subgruppen zu differenzieren.</p> <p>Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit zu Behandlungsbeginn asymptomatischen Hirnmetastasen nicht von einer Behandlung mit Nintedanib profitieren. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der Relevanz dieser Patientengruppe in der Versorgungspraxis als kritisch anzusehen und sollte deshalb bei der Entscheidung für eine palliative Therapie berücksichtigt werden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] IQWiG: Nintedanib-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung Auftrag A15-01; Stand 30.03.2015

5.5 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	15.04.2014
Stellungnahme zu	Nintedanib/Vargatef
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Stefanie Morris, Dr. Anna Gail

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Subgruppenbildung</u></p> <p>In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V des IQWiG zu Nintedanib vom 30. März 2015 wird die <i>Abwägung der positiven und negativen Effekte getrennt für Patienten mit und ohne Hirnmetastasen vorgenommen</i> (1).</p> <p>Das Subgruppenmerkmal „Hirnmetastasen zu Studienbeginn“ (Ja versus Nein) zählt zu einem von insgesamt acht Subgruppenkategorien, die vom pharmazeutischen Unternehmer im Studienprotokoll festgelegt worden sind und damit die Anforderung nach Präspezifikation erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)• Geschlecht (männlich vs. weiblich)• Geografische Region (Asien vs. Südafrika vs. Europa)• ECOG PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)• Hirnmetastasen zu Studienbeginn (Ja vs. Nein)• Zeit seit Beginn der Erstlinien-Therapie (<9 Monate vs. ≥9 Monate)• Bevacizumab Vorbehandlung (Ja vs. Nein)• Raucherstatus (Nieraucher vs. aktiver Raucher/Ex-Raucher) <p>Unter diesen aufgeführten Subgruppen tauchen zwei auf, die lediglich über einen Anteil von < 10% der Gesamtpopulation verfügen:</p>	

Stellungnehmer: Dr. Stefanie Morris, Dr. Anna Gail

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">- Hirnmetastasen – ja- Bevacizumab-Vorbehandlung – ja <p>Auf die Problematik von geringen Patientenzahlen weist bereits der pharmazeutische Unternehmer in dem entsprechenden Dossier hin:</p> <p><i>Geringe Patientenzahlen innerhalb der Subgruppenkategorien, ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppenkategorien und die steigende Anzahl statistischer Tests erhöhen die Wahrscheinlichkeit für falsch positive signifikante Ergebnisse (siehe hierzu auch das IQWiG Methodenpapier 4.1, S. 123ff. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013b]). Diese Aspekte müssen bei der Bewertung von Ergebnissen aus Subgruppenanalysen berücksichtigt werden (2).</i></p> <p>Wir, Roche Pharma AG, unterstützen aus diesem Grund die zusammenfassende methodische Bewertung des pharmazeutischen Unternehmers zur Aussagekraft der Subgruppen in dem hier vorgestellten Dossier:</p> <p><i>Die Interaktionstests für Subgruppeneffekte sind aufgrund des multiplen Testens nur von eingeschränkter Aussagekraft. Es wurden weniger Belege und Hinweise auf Interaktion entdeckt als durch reinen Zufall erwartet worden wären. Darüber hinaus ergab sich auch innerhalb der Subgruppen kein einheitliches Bild, da es zumeist Endpunkte mit Verbesserung und Verschlechterung der Effekte in den jeweiligen Subgruppen gab (2).</i></p> <p>Zusammenfassend erachten wir die Evidenz für die Abwägung der positiven und negativen Effekte getrennt für Patienten mit und ohne Hirnmetastasen als zu gering (3).</p>	<p>Für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal <i>Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i>. Nur Patienten ohne Hirnmetastasen zeigten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nintedanib. Zusätzlich zeigten sich für dieses Merkmal Belege auf Effektmodifikation in der Endpunktkategorie</p>

Stellungnehmer: Dr. Stefanie Morris, Dr. Anna Gail

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Morbidität (Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik). Für die Endpunkte Appetitverlust sowie Übelkeit und Erbrechen wurden statistisch signifikante Nachteile einer Therapie mit Nintedanib bei Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen deutlich.</p> <p>Der Anteil der Studienteilnehmer mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Studienbeginn ist allerdings zu gering, um gesicherte Aussagen isoliert für diese Patientensubgruppe treffen zu können (49 von 658). Dies zeigt sich insbesondere am breiten Konfidenzintervall des Effektschätzers für den Endpunkt Gesamtüberleben. Weiterhin stellt sich die Gruppe der Patienten mit Hirnmetastasen in der Versorgungspraxis als äußerst heterogen bezüglich Anzahl und Lokalisation der Metastasen dar und vielfach ist zu Beginn einer Zweitlinientherapie nicht bekannt, ob ein Patient asymptomatische Hirnmetastasen aufzeigt. Es ist deshalb sowohl aus methodischer Sicht als auch aus Versorgungssicht sachgerecht, den Zusatznutzen von Nintedanib für eine Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet zu bestimmen und nicht in zwei Subgruppen zu differenzieren.</p> <p>Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit zu Behandlungsbeginn asymptomatischen Hirnmetastasen nicht von einer Behandlung mit Nintedanib profitieren. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der Relevanz dieser Patientengruppe in der Versorgungspraxis als kritisch anzusehen und sollte deshalb bei der Entscheidung für eine palliative Therapie berücksichtigt werden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Nintedanib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015.
2. Ingelheim B. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Nintedanib (Vargatef) - Modul 4 A. 2014.
3. Ruof J, Dintios CM, Schwartz FW. Questioning patient subgroups for benefit assessment: challenging the German Gemeinsamer Bundesausschuss approach. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2014;17(4):307-9.

5.6 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	22.04.2015
Stellungnahme zu	Nintedanib (Vargatef®), 2015-01-01-D-147
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.04.2014 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Nintedanib (Vargatef®) [1].</p> <p>Zur Darstellung der Morbidität und Lebensqualität wurde in der Nutzenbewertung von Nintedanib die Auswertung des folgenden validierten krebsspezifischen Fragebogen verwendet: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen). Weiterhin wurde das lungenkrebspezifische Ergänzungsmodul QLQ-LC13 herangezogen.</p> <p>Das IQWiG schließt in der Nutzenbewertung ausschließlich die Zeit bis zur Verschlechterung der Scores um 10 Punkte im Rahmen der Auswertung der Fragebogen ein, wobei die Verbesserung der Symptomatik, die ebenfalls vom pU dargestellt wurde, nicht betrachtet wurde. Als Begründung dafür gibt das IQWiG an, dass durch den „natürlichen Verlauf der Indikation [...] von einer Verschlechterung der Symptomatik ausgegangen“ und „aus diesem Grund dieser Endpunkt über die Zeit bis zur Verschlechterung als hinreichend abgebildet angesehen“ wird [1].</p> <p>Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Pemetrexed (Alimta®) [2] nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Nintedanib (Vargatef®).</p>	
<ul style="list-style-type: none"> - Die Verbesserung von Symptomen unter einer Therapie sind Parameter, die aus Sicht von Lilly grundsätzlich Eingang in die Bewertung eines neuen onkologischen Wirkstoffes finden sollten. 	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> - Gerade vor dem Hintergrund der reduzierten Gesamtüberlebensdauer beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom kann eine Symptomverbesserung ein wichtiger Bestandteil der Zweittherapie darstellen [3] und deshalb sollten positive Effekte auf die Lebensqualität durch die Therapie, Nintedanib, trotz aller Verzerrungspotentiale nicht von der Bewertung ausgeschlossen werden. - Die Verbesserung der Symptome ist neben der Verschlechterung der Symptomatik über die Zeit ebenfalls als ein patientenrelevanter Endpunkt einzustufen, der für den Patienten und den Arzt in der klinischen Praxis eine bedeutende Rolle spielt. 	<p>In der Endpunktkategorie Morbidität wurden die Analysen „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)“, „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)“ und „Gesundheitszustand über die VAS (visuelle Analogskala) des EQ-5D“ sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität die Analyse „Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)“ berücksichtigt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis:

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nintedanib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 290 (A15-01). 2015.
2. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Alimta® Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung. November 2012.
3. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Pneumologie. 2010;64 Suppl 2:e1-164.

5.7 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.04.2015
Stellungnahme zu	Nintedanib, Vargatef®
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 01.04.2015 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Nintedanib, (Vargatef®) von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/155/).</p> <p>Nintedanib ist zugelassen in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinomhistologie nach Erstlinienchemotherapie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde seitens des G-BA folgende Optionen gegeben:</p> <ul style="list-style-type: none">- 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) <p>Die Nutzenbewertung erfolgte auf Basis der LUME-Lung 1 Studie im direkten Vergleich zu Docetaxel. In der Gesamtschau der Studienergebnisse sieht das IQWiG für die Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen einen Hinweis auf geringen Zusatznutzen. Für die Patienten mit Hirnmetastasen wird hingegen ein Anhaltspunkt auf geringeren Nutzen attestiert.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Marcus Wiedmann, Abteilung für Innere Medizin I, St. Marien Krankenhaus Berlin) sowie einen Patientenvertreter (Michael Köhler, Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen e. V.) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Das Institut stellt fest: <i>„Für die Bewertung von Nintedanib liegt nur eine Studie vor. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer einzigen Studie gestellt werden, sind für die Studie LUME-Lung 1 nicht erfüllt [6]. Somit können aus den Daten maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.“</i> In den eigenen Methoden verweist das IQWiG in diesem Zusammenhang lediglich auf die Inhalte einer Richtlinie der europäischen Zulassungsbehörde EMA mit dem Titel <i>„European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study“</i></p> <p>Nach der aktuellen Praxis wird somit beim Vorliegen einer Zulassungsstudie regelhaft maximal nur ein Hinweis hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens vergeben. Ausnahmen wurden bisher lediglich bei Vorliegen sehr großer Studien (sog. G-atrials) oder großer Studien gemacht, deren Ergebnisse über mehrere Standorte hinweg konsistent waren. Somit werden die Hersteller benachteiligt, die aus nachvollziehbaren Gründen nur eine randomisierte klinische Studie für ein neues Arzneimittel vorweisen können. Die Restriktionen für eine Nichtdurchführung weiterer Zulassungsstudien sind dabei nicht alleine von den Herstellern zu verantworten, sondern können auch durch die Zulassungsbehörden festgelegt sein, gerade bei onkologischen Indikationen.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach Auffassung des vfa werden dadurch insgesamt die indikationsspezifischen Besonderheiten sowie die zulassungsbedingten Vorgaben an die Studienplanung und –durchführung unzureichend berücksichtigt.</p> <p>Bildung von Subpopulationen</p> <p>Aus der IQWiG Bewertung ist folgendes zu entnehmen:</p> <p><i>„In der Studie LUME-Lung 1 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Nintedanib + Docetaxel und Placebo + Docetaxel. Zusätzlich zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Vorliegen von Hirnmetastasen.“</i></p> <p>Bei Patienten ohne Hirnmetastasen ergibt sich dabei „[...] für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [...]. Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigte sich dagegen „[...] kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da sich bezogen auf die Effektschätzung eine im Vergleich zur Gesamtpopulation umgekehrte Effektrichtung zeigte, ergibt sich für diese Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich mit Docetaxel hinsichtlich des Gesamtüberlebens, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Weiterhin konstatiert das IQWiG: <i>„Für die Endpunkte Diarrhö und Übelkeit und Erbrechen zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms jeweils ein statistisch signifikanter</i></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Unterschied zugunsten von Placebo + Docetaxel. Daraus ergibt sich für beide Symptome ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, wobei dieser Anhaltspunkt aufgrund von Effektmifikationen bei Übelkeit und Erbrechen nur für Patienten mit Hirnmetastasen gilt.“</i></p> <p>Bei der Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Patienten mit Hirnmetastasen kommt das IQWiG dann aufgrund der vorliegenden negativen Effekte bei diesen nicht schwerwiegenden Symptomen zum Ergebnis „Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen“, da in dieser Subgruppe aus Sicht des IQWiG kein Zusatznutzen beim Gesamtüberleben gesehen werden kann. Begründet wurde dies damit, dass (bei einem vorliegenden Hinweis auf Effektmifikation zu einem Niveau von $p=0,125$) die Effektschätzung in dieser Subgruppe (HR [95 %-KI]: 1,27 [0,67; 2,38], $p = 0,460$) eine im Vergleich zur Gesamtpopulation (0,83 [0,70; 0,99], $p = 0,036$) umgekehrte Effektrichtung zeige. Das IQWiG berücksichtigt dabei jedoch nicht, dass die Effektschätzung in der Subgruppe aufgrund der sehr kleinen Anzahl von Patienten (Nintedanib N = 26; Placebo: N = 23) extrem unpräzise ist (sehr weites 95 %-KI) und dass das entsprechende Konfidenzintervall den Effekt in der Gesamtpopulation vollständig abdeckt (N = 322; Placebo: N = 336). Dass im vorliegenden Fall der Punktschätzer für Patienten mit Hirnmetastasen eine umgekehrte Effektrichtung im Vergleich zur Gesamtpopulation zeigt, ist demnach extrem unsicher. Die Aussage „kein Zusatznutzen“ beim Gesamtüberleben ist damit für die anstehende Beschlussfassung zu hinterfragen. Die Gesamtaussage</p>	<p>Die mediane Überlebenszeit unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel betrug 12,6 Monate versus 10,3 Monate unter Placebo plus Docetaxel (HR = 0,83; 95 % KI [0,70; 0,99]; $p = 0,036$). Die Behandlung mit Nintedanib führte damit zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 2,3 Monate.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf Effektmifikation durch das Merkmal <i>Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i> (Interaktionstest $p = 0,125$).</p> <p><i>Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i></p> <p>Die mediane Überlebenszeit unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel betrug 13,5 Monate versus 10,3 Monate unter Placebo plus Docetaxel (HR = 0,80; 95 % KI [0,67; 0,96]; $p = 0,015$). Die Behandlung mit Nintedanib führte damit zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 3,2 Monate.</p> <p><i>Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i></p> <p>Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Zudem zeigte sich in der Endpunktkategorie Morbidität für die Endpunkte Appetitverlust und Übelkeit und Erbrechen ein Beleg auf Effektmifikation durch das Merkmal <i>Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i>.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen“ aufgrund der vorliegenden negativen Effekte bei nicht schwerwiegenden Symptomen wäre demnach grundsätzlich in Frage zu stellen.</p> <p>Zusammenfassend nimmt das IQWiG wiederholt in seiner Bewertung eine Aufteilung der Patientenpopulation basierend auf einem „Hinweis“ auf Effektmodifikation vor. Es ist aus methodischer Sicht nicht nachvollziehbar, aus welchen Erwägungen der Verlust der Präzision der Effektschätzung für die kleinere Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen in keinster Weise berücksichtigt wird. Des weiteren sei hierzu folgende Information des EPARs zu unterstreichen:</p> <p><i>„The subgroup analyses show consistent results that support the overall OS estimate in the adenocarcinoma population. However, it seems that patients with adenocarcinoma and brain metastases or disease stage <III/IV may have no effect of nintedanib + docetaxel, but the numbers are low, and the 95% CIs are wide and include the overall OS estimate....No significant difference in the AE profile was observed among patients with and without brain metastasis among treatment arms in both the overall and adenocarcinoma populations of 1199.13.“</i></p> <p>Somit stellt die Zulassungsbehörde derartige, wie vom IQWiG aus formal-abstrakten Vorgehensweise identifizierte, Signale nicht fest.</p>	<p><i>Appetitverlust:</i> Für den Endpunkt Appetitverlust waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe festzustellen. Es zeigte sich allerdings ein Beleg auf Effektmodifikation durch das Merkmal <i>Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i> (Interaktionstest $p = 0,043$).</p> <p><i>Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i></p> <p>In der Gruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.</p> <p><i>Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i></p> <p>Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Nintedanib. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Endpunktes Appetitverlust betrug 1,6 Monate unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel versus 2,8 Monate im Kontrollarm unter Placebo plus Docetaxel (HR = 2,35; 95 % KI [1,12; 4,94]; $p = 0,024$).</p> <p><i>Übelkeit und Erbrechen:</i> Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nintedanib [2,8 Monate in der Interventionsgruppe versus 3,8 Monate in der Kontrollgruppe (HR = 1,23; 95 % KI [1,00; 1,50]; $p = 0,047$)].</p> <p>Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal <i>Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i> (Interaktionstest $p = 0,031$).</p> <p><i>Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i></p> <p>In der Gruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.</p> <p><i>Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i></p> <p>Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Nintedanib. Die mediane Zeit bis zur</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>PFS & Gesamtansprechrates</p>	<p>Verschlechterung des Endpunktes Übelkeit und Erbrechen betrug 1,6 Monate unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel versus 4,1 Monate im Kontrollarm unter Placebo plus Docetaxel (HR = 2,72; 95 % KI [1,26; 5,86]; p = 0,011).</p> <p>Für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben zeigten nur Patienten ohne Hirnmetastasen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nintedanib. Für die Endpunkte Appetitverlust sowie Übelkeit und Erbrechen wurden statistisch signifikante Nachteile einer Therapie mit Nintedanib bei Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen deutlich.</p> <p>Der Anteil der Studienteilnehmer mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Studienbeginn ist allerdings zu gering, um gesicherte Aussagen isoliert für diese Patientensubgruppe treffen zu können (49 von 658). Dies zeigt sich insbesondere am breiten Konfidenzintervall des Effektschätzers für den Endpunkt Gesamtüberleben. Weiterhin stellt sich die Gruppe der Patienten mit Hirnmetastasen in der Versorgungspraxis als äußerst heterogen bezüglich Anzahl und Lokalisation der Metastasen dar und vielfach ist zu Beginn einer Zweitlinientherapie nicht bekannt, ob ein Patient asymptomatische Hirnmetastasen aufzeigt. Es ist deshalb sowohl aus methodischer Sicht als auch aus Versorgungssicht sachgerecht, den Zusatznutzen von Nintedanib für eine Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet zu bestimmen und nicht in zwei Subgruppen zu differenzieren.</p> <p>Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit zu Behandlungsbeginn asymptomatischen Hirnmetastasen nicht von einer Behandlung mit Nintedanib profitieren. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der Relevanz dieser Patientengruppe in der Versorgungspraxis als kritisch anzusehen und sollte deshalb bei der Entscheidung für eine palliative Therapie berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der primäre Endpunkt der LUME-Lung 1 Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Das PFS unter Nintedanib+Docetaxel war statistisch signifikant länger als unter Placebo+Docetaxel. Erneut wird dieser Endpunkt vom IQWiG ignoriert, weil dieser mittels bildgebender Verfahren erhoben wurde. Somit zweifelt das IQWiG dessen Validität hinsichtlich der Patientenrelevanz an und bewertet die Surrogateigenschaften als nicht adäquat dargestellt. Nach Auffassung des vfa wird hierdurch die Wertigkeit insbesondere von PFS nicht an seinen Surrogateigenschaften, geschweige denn als eigenständiger Endpunkt festgemacht. Die Wertigkeit des PFS als eigenständiger, nicht nur intermediärer Endpunkt ist hinlänglich in der internationalen Literatur beschrieben und auch von den Zulassungsbehörden anerkannt. An dieser Stelle sei darauf verwiesen, dass die EMA PFS ausdrücklich als primären Endpunkt in der vorliegenden LUME-Lung 1 Studie klassifiziert hat. Die bildgebende Diagnostik als Operationalisierung für den Fortschritt der Tumorerkrankung stellt auch eine Basis für Entscheidungen weiterer Therapielinien und ist somit in der Versorgungsrealität höchst relevant. Die durch das IQWiG permanent in Abrede gestellte Validität bildgebender Verfahren als progressdefinierende diagnostische Maßnahmen mit eigener Wertigkeit für den Endpunkt PFS im Sinne eines eigenständigen Morbiditätsendpunktes wird der Schwere und den Folgen dieser Krankheitsbilder nicht gerecht.</p> <p>Stellungnahmeverfahren</p> <p>Die Erstellung der vorliegenden Stellungnahme wurde dadurch beeinträchtigt, dass eine Auseinandersetzung mit einer Würdigung</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt der Studie. Das mediane PFS betrug 4,2 Monate unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel versus 2,8 Monate im Kontrollarm unter Placebo plus Docetaxel (HR = 0,84; 95 % KI [0,71; 1,00]; p = 0,049). Daraus ergibt sich ein Unterschied von 1,4 Monaten zugunsten der Behandlung im Interventionsarm.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim PFS nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der vorgetragene Argumente im zurückliegenden Verfahren (Wirkstoff: Afatinib; Beschluss vom 08.05.2014) zum benachbarten Indikationsgebiet und vergleichbaren Fragestellungen nicht möglich war.</p> <p>Vergleichbar mit anderen Nutzenbewertungsverfahren liegen mehrere Monate nach der Beschlussfassung weder die eingegangenen Stellungnahmen noch eine inhaltliche Würdigung der vorgetragene Argumente als Teile einer (in der Verfo des G-BA verankerten) zusammenfassenden Dokumentation als veröffentlichte Dokumente vor. Hierzu heißt es im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 Verfo des G-BA:</p> <p><i>„Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält: 1. Beschreibung des Verfahrensablaufs, 2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier, 3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung, 4. Würdigung der vorgetragene Argumente, 5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss.“</i></p> <p>Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 Verfo des G-BA:</p> <p><i>„Die schriftlich und mündlich abgegebenen Stellungnahmen nach Absatz 1 und 2 werden in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V einbezogen. Für die Auswertung der Stellungnahmen gilt 1. Kapitel § 10 Absatz 3 Verfo.“</i></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerfO heißt es zudem:</p> <p><i>„Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</i></p> <p><i>a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,</i></p> <p><i>b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und</i></p> <p><i>c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf hervorgehen müssen.“</i></p> <p>Nach Auffassung des vfa gilt daher: 1. Die fehlende Transparenz hinsichtlich der eingegangenen Stellungnahmen erschwert aufgrund der vom G-BA praktizierten asymmetrischen Informationsverteilung zunächst die inhaltliche Auseinandersetzung im Rahmen der nachgelagerten mündlichen Anhörungen. 2. Es besteht nach Beschlüssen des G-BA regelhaft keine Nachvollziehbarkeit, inwiefern der eingegangene externe Sachverstand hinreichend gewürdigt und bei der internen Entscheidungsfindung zur Nutzenbewertung berücksichtigt wurde. 3. Für die anschließenden Verfahren wird das Stellungnahmeverfahren erheblich erschwert, da eine Würdigung der in den zurückliegenden Verfahren vorgetragenen Argumente oft nicht rechtzeitig möglich ist.</p> <p>Grundsätzlich besteht nach Auffassung des vfa hierbei ein erheblicher Verbesserungsbedarf bei der Umsetzung der</p>	<p>Die vorliegenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Nintedanib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verfahrensordnung, da die aktuelle Praxis zumindest als inhaltlich nicht adäquat und zeitlich unverhältnismäßig erscheint.	
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Generell ist zunächst anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „<i>Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</i>“ zwar eine weitgehend transparente und damit begrüßenswerte Information zur Recherche der Evidenz darstellen, jedoch die Herleitung der abschließend festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie weder hinreichend erklären noch begründen.</p> <p>Für die Transparenz des Verfahrens sind nach Auffassung des vfa dabei weniger die vom G-BA dargestellten Details der Recherchestrategie wichtig, sondern vielmehr die Methodik nach der die Ergebnisse der Evidenzrecherche herangezogen bzw. interpretiert werden, um eine Entscheidung hinsichtlich des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO zu treffen: <i>„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</i> Insbesondere sollte der G-BA eine nachvollziehbare Synthese bzw. Zusammenfassung der Ergebnisse der Evidenzrecherche zur Verfügung stellen, aus der sich die Auswahl bzw. Konkretisierung der zVT unmittelbar ableiten lässt.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wäre insb. zu hinterfragen, inwiefern die vom G-BA genannten Alternativen als gleichwertig (im Sinne eines Alternativ-Verhältnisses) anzusehen sind und somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen) <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kommen oder ggf. für bestimmte Teilpopulationen in einem Ergänzungsverhältnis zueinander stehen.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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. <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen grundsätzlich zugelassen:</p> <p>Bevacizumab, Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin</p> <p>Zusätzlich zu den obengenannten Wirkstoffen besteht für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen die Möglichkeit einer Therapie mit Erlotinib oder Gefitinib, für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen ist Crizotinib eine weitere zugelassene Therapieoption.</p> <p>Mit Afatinib steht eine, für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Afatinib wird deshalb vom G-BA noch nicht als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet von Nintedanib angesehen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.</p> <p>zu 3. Für das Anwendungsgebiet NSCLC liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA für Arzneimittelwendungen vor:</p> <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 5. Mai 2015): Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)</p> <p>Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib, 2. Mai 2013</p> <p>Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib, 8. Mai 2014</p> <p>zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien und Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien für die vorliegende Indikation sowie den Stellungnahmen maßgeblicher medizinischer Fachgesellschaften abgebildet.</p> <p>Laut der vorliegenden Evidenz profitieren Patienten mit NSCLC ohne Vorbehandlung grundsätzlich von einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum im Sinne einer Verlängerung des Gesamtüberlebens.</p> <p>Für Patienten mit NSCLC, bei denen nach einer (Platin-basierten) Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz mit Docetaxel, Pemetrexed, Erlotinib, Gefitinib und Crizotinib, teilweise in Abhängigkeit von vorliegenden Driver-Mutationen, mehrere Therapieoptionen zur Verfügung. Eine Überlegenheit im therapeutischen Nutzen für Gefitinib oder Erlotinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, weshalb diese als alternative Vergleichstherapien bestimmt worden sind. Für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen sieht der G-BA neben Crizotinib auch eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed als zweckmäßige Vergleichstherapie an, da in der</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Versorgung noch nicht flächendeckend alle Patienten routinemäßig auf aktivierende ALK-Mutationen untersucht werden.</p> <p>Das zugelassene Anwendungsgebiet von Nintedanib umfasst nur Patienten mit NSCLC, die eine Adenokarzinom-Histologie aufzeigen und nach einer Erstlinienchemotherapie grundsätzlich für eine Therapie mit Docetaxel geeignet sein müssen. Das Patientenkollektiv zeichnet sich also durch einen vergleichsweise guten Allgemeinzustand und das gehäufte Auftreten bestimmter Treibermutationen (z.B. aktivierende EGFR- und ALK-Mutationen) aus.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.8 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.

Datum	22.04.2015
Stellungnahme zu	Nintedanib
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.



DGP

DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin

Stellungnahme
der Sektion Pneumologische Onkologie der
Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
zur
Nutzenbewertung der IQWiG
gemäß §35a SGB V
Nintedanib -01-01-D-147

Nintedanib ist ein oraler 3-fach zielgerichteter Angiokinase-Hemmer, der simultan die drei Rezeptorfamilien VEGFR 1-3, PDGFR alpha und beta sowie FGFR 1-3 hemmt. Diese Rezeptoren sind bei der Angiogenese, Wachstum und Metastasierung von Tumoren beteiligt. Nintedanib stellt somit ein neues Wirkprinzip dar.

Die Zulassung erfolgte in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.

In dieser Gruppe von Patienten mit Bronchialkarzinom ist gegenwärtig nur Docetaxel, Pemetrexed und Erlotinib zugelassen. Bei den schlechten Ansprechraten auf diese Therapie besteht weiterhin ein hoher Bedarf für neue und innovative Therapieansätze zur Verbesserung der Prognose.

Prof. Dr. B. Jany
Präsident

Prof. Dr. K. F. Rabe
Stellv. Präsident

Prof. Dr. F. J. F. Herth
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29364094 · office@dgpberlin.de · www.pneumologie.de

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622

Bankverbindung: Deutsche Bank · 66421 Homburg/Saar · IBAN: DE45590700700521221200 · BIC: DEUTDEB595 · Swift: DEUTDE55594



DGP

DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin

Nintedanib hat als erste Substanz seit Jahren in der Zweitlinientherapie des Adenokarzinoms einen Überlebensvorteil in einer Phase 3 Studie erreicht. Der Überlebensvorteil in der Subgruppe der Adenokarzinome betrug 12,6 im Vergleich zu 10,3 Monate und bei Patienten mit einem frühen Progress 10,9 im Vergleich zu 7,9 Monate.

Nintedanib ist eine einfach zu verwendende orale Substanz, die im Nebenwirkungsprofil eine im klinischen Alltag gut handhabbare Toxizität hat, mit vorwiegend Durchfall und Anstieg der Transaminasen.

Für Patienten mit Fortgeschrittenem oder metastasierten Adenokarzinom der Lunge ist eine kleine aber relevante Verlängerung des Überlebens sowie die gute Tolerabilität und Lebensqualität von erheblicher Wichtigkeit.

Zu der Problematik von Hirnmetastasen als Effektmulator für das Gesamtüberleben nimmt das IQWiG wie folgt Stellung:

„In der Studie LUME-Lung 1 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Nintedanib + Docetaxel und Placebo + Docetaxel. Zusätzlich zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmofifikation durch das Merkmal Vorliegen von Hirnmetastasen. Daraus ergibt sich für Patienten ohne Hirnmetastasen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten mit Hirnmetastasen gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist für diese Patienten damit nicht belegt.“

Die Differenzierung in Patienten mit oder ohne Hirnmetastasen weist folgende Problematik auf:

- Die LUME-Lung 1 Studie hatte nicht das primäre Ziel das Gesamtüberleben in einer Subgruppenanalyse von Patienten mit und ohne Hirnmetastasen zu zeigen. Dies war in der primären Fallzahlplanung der Studie nicht berücksichtigt. Somit fehlt einer solchen Analyse die notwendige statistische Power für eine verlässliche

Prof. Dr. B. Jany
Präsident

Prof. Dr. K. F. Rabe
Stellv. Präsident

Prof. Dr. F. J. F. Herth
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29364094 · office@dgpberlin.de · www.pneumologie.de

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622

Bankverbindung: Deutsche Bank · 66421 Homburg/Saar · IBAN: DE45590700700521221200 · BIC: DEUTDEB595 · Swift: DEUTDE5594



DGP

DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin

Subgruppen-Analyse. Ein möglicher positiver oder negativer Effekt, der aus einer solchen Subgruppenanalyse gezogen wird, ist statistisch nicht bewiesen. Folgen für die Praxis können nun sein, dass die darauf basierende Nutzenbewertung mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit (als statisch üblicherweise angenommen) falsch liegt und Patienten somit Schaden erleiden. Dies kann z.B. durch eine nicht erfolgte Behandlung bei Patienten mit Hirnmetastasen sein.

- Ein weiterer Kritikpunkt zur Subgruppen-Analyse ist die sehr kleine Zahl der Patienten mit Hirnmetastasen in den beiden Therapiegruppen (8,8% Nintedanib + Docetaxel und 7,3% Placebo + Docetaxel). Die sehr kleine Fallzahl in der Subgruppe mit Betrachtung auf das Gesamtüberleben hat per se ein hohes Verzerrungspotenzial: (A) auch wenn asymptomatisch, können sich Patienten mit Hirnmetastasen deutlich unterscheiden: eine einzelnen Hirnmetastase oder viele kleine Metastasen, Lage der Metastase usw. (B) Die Intervention „Therapie mit Nintedanib oder Placebo jeweils in Kombination mit Docetaxel erfolgte nicht bis zum Tod, sondern nur bis zum Tumorprogress oder toxisitätsbedingtem Behandlungsende. (C) Welche Patienten in der weiteren Folge dann spezifisch hinsichtlich der Hirnmetastasen behandelt wurden oder welche nicht, wurde nicht erfasst. Hier kann darauf hin eine größere Streuung des Gesamtüberlebens vermutet werden, so dass einige wenige unabhängig von der Therapie eine schlechte Prognose haben, aber möglich sein kann, dass viele der Patienten mit Hirnmetastasen durchaus von der Behandlung mit Nintedanib profitieren.
- Der p-Wert Interaktion mit 0,125 ist nur hinweisend. Die abschließende Formulierung, dass es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gibt, ist damit nicht belegt.
- Zudem ist eine erneute MRT-Untersuchung des Schädels nicht in den S3-Leitlinien der Fachgesellschaften empfohlen. Ein erheblicher Zusatzaufwand für viele Patienten wäre erforderlich, um die wenigen Patienten mit Hirnmetastasen zu detektieren. Da insbesondere in der Literatur bislang nicht bekannt ist, wie viele Patienten vor Beginn einer Zweitlinientherapie Hirnmetastasen haben, besteht eine weitere Problematik zur Methodik.

Prof. Dr. B. Jany
Präsident

Prof. Dr. K. F. Rabe
Stellv. Präsident

Prof. Dr. F. J. F. Herth
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29364094 · office@dgpberlin.de · www.pneumologie.de

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622

Bankverbindung: Deutsche Bank · 66421 Homburg/Saar · IBAN: DE45590700700521221200 · BIC: DEUTDEB595 · Swift: DEUTDE55594



DGP

DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin

Zusammenfassend sehen wir Nintedanib als wichtige Ergänzung des therapeutischen Spektrums mit einer moderaten Verlängerung des Überlebens und einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil in Kombination mit Docetaxel. Für Patienten mit einem Adenokarzinom der Lunge nach Versagen einer Erstlinientherapie stellt dies einen erheblichen Nutzen dar. Die Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen ist zu klein und heterogen um den Schluss eines geringeren Zusatznutzens zuzulassen.

Dr. med. Andreas Gröschel
Sprecher
Sektion Pneumologische Onkologie
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
und Beatmungsmedizin e.V.

Prof. Dr. med. Christian Schumann
Stellv. Sprecher
Sektion Pneumologische Onkologie
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
und Beatmungsmedizin e.V.

Prof. Dr. med. Berthold Jany
Präsident der
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
und Beatmungsmedizin e.V.

Prof. Dr. B. Jany
Präsident

Prof. Dr. K. F. Rabe
Stellv. Präsident

Prof. Dr. F. J. F. Herth
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29364094 · office@dgpberlin.de · www.pneumologie.de

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622

Bankverbindung: Deutsche Bank · 66421 Homburg/Saar · IBAN: DE45590700700521221200 · BIC: DEUTDEB595 · Swift: DEUTDE55594

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

Datum	21. April 2015
Stellungnahme zu	Nintedanib
Stellungnahme von	<p><i>Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.</i></p> <p><i>Entstanden unter Mitarbeit folgender Experten der Leit- gruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft In- ternistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.</i></p> <p><i>Dr. med. Martin Sebastian, Sprecher der Arbeitsgruppe Universitätsklinikum Frankfurt/Main Dr. med. Wilfried Eberhardt, Universitätsklinikum Essen, Prof. Dr. med. Rudolf M. Huber, Universitätsklinikum München</i></p> <p>AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. AIO-Geschäftsstelle Kuno-Fischer-Straße 8 14057 Berlin Telefon 030 322932933 aio@krebsgesellschaft.de</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nintedanib ist zugelassen zur Zweitlinientherapie in Kombination mit Docetaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom der Lunge. Der G-BA hat mehrere Subgruppen und Vergleichstherapien festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - alle: Docetaxel oder Pemetrexed - aktivierende EGFR-Mutationen: Erlotinib oder Gefitinib - aktivierende ALK-Mutationen: Crizotinib <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) wählte Docetaxel als Vergleichstherapie. Er beantragt einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Bericht des IQWiG sieht den Hinweis auf geringen Zusatznutzen bei Patienten ohne Hirnmetastasen und den Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen als die Vergleichstherapie, d. h. für einen Schaden, bei Patienten mit Hirnmetastasen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

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>Wir möchten diese unterschiedlichen Bewertungen wie folgt kommentieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie (Docetaxel) ist aus unserer Sicht korrekt. - Entgegen der bisherigen Nutzenbewertungen des G-BA beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom sehen wir hier keine stärker vorselektionierte Patientenpopulation ohne den Nachweis von Treibermutationen. Für dieses Patientenkollektiv konnte in den letzten Jahren trotz einer Vielzahl von Studien in der Zweitlinientherapie kein Überlebensvorteil erzielt werden. Die Prognose dieser Patienten ist mit einem mittleren Überleben von deutlich unter einem Jahr sehr schlecht. Eine Verbesserung des mittleren Überlebens um 2,3 Monate ist für diese Patienten sehr relevant und stellt nach unserem Dafürhalten eine substantielle Therapie-Verbesserung dar. - In der Stellungnahme des IQWiG wurden sowohl die Tumorkontrollrate wie auch die progressionsfreie Überlebenszeit als nicht Patientenrelevant bewertet. Entgegen der Auffassung des IQWiG sind wir der Meinung, dass diese Faktoren bei der untersuchten Gruppe von vorbehandelten Patienten mit äußerst geringen therapeutischen Möglichkeiten von großer therapeutischer Bedeutung sind, da sie das Ausmaß der Tumorstabilisierung und damit auch den Erhalt der Lebensqualität widerspiegeln. Beide Faktoren waren in der LUME- 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Nintedanib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt der Studie. Das mediane PFS betrug 4,2 Monate unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel versus 2,8 Monate im Kontrollarm unter Placebo plus Docetaxel (HR = 0,84; 95 % KI [0,71; 1,00]; p = 0,049). Daraus ergibt sich ein Unterschied von 1,4 Monaten zugunsten der Behandlung im Interventionsarm.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1 Studie signifikant zugunsten der Patienten verbessert, die mit der Kombination von Nintedanib und Docetaxel behandelt wurden (PFS: HR 0.77 (95% CI 0.62-0.92), p= 0.0193; DCR: OR 1.93 (95% CI 1.42-2.64), p<0.0001). Wir sehen deshalb auch in diesen Parametern eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Behandlungswirksamkeit.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die zusätzlichen Nebenwirkungen sind beherrschbar, insbesondere die Diarrhoe ist durch ein proaktives Management und entsprechende Dosismodifikation nur ein über einen kurzen Zeitraum relevantes Ereignis. Die Rate an Therapieabbrüchen unterschied sich in beiden Therapiearmen der LUME-Lung 1 Studie nicht (22,7% Docetaxel-Nintedanib vs. 21,7% Docetaxel-Placebo), dies spricht für eine klinisch nicht relevante additive Toxizität von Nintedanib. - Der Hinweis auf eine mögliche Unterlegenheit der Therapie mit Nintedanib bei Patienten mit kontrollierten Hirnmetastasen wird durch uns klinisch anders bewertet. - Die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen hängt signifikant vom Alter des Patienten, der zuvor stattgefundenen Hirnbestrahlung und der intra – und extrakraniellen Tumorlast (Anzahl und Lokalisation der Metastasen) ab. Die kleine Fallzahl der Patienten mit Hirnmetastasen in der Zulassungsstudie lässt daher keine Schlüsse zu auf eine, möglicherweise, abträgliche Wirkung der medikamentösen Therapie. Statistisch auswertbare, prognosefaktoren-gestützte Analysen sind 	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim PFS nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>In Bezug auf Endpunkte der Kategorie Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt sich kein Hinweis auf einen Nachteil für eine Therapie mit Nintedanib.</p> <p>Für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal <i>Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i>. Nur Patienten ohne Hirnmetastasen zeigten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nintedanib. Zusätzlich zeigten sich für dieses Merkmal Belege auf Effektmodifikation in der Endpunktkategorie Morbidität (Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik). Für die Endpunkte Appetitverlust sowie Übelkeit und Erbrechen wurden statistisch signifikante Nachteile einer Therapie mit Nintedanib bei Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen deutlich.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich und wären irreführend, wenn die Analyse der Prognosefaktoren nicht zur Auswertung der Überlebenswahrscheinlichkeit herangezogen werden. Die Diskrepanz zwischen einem positiven Trend im PFS und einem negativen Trend im OS kann gut mit der geringen Fallzahl erklärt werden. Beide Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant, weswegen wir die Daten nicht als Hinweis für eine potentielle Unterlegenheit der Substanz unter Hirnmetastasen sehen. Diese Einschätzung sehen wir analog zu der Bewertung durch die EMA die ebenfalls die geringe Patientenzahl und das weite Konfidenzintervall in dieser Subgruppe kritisch anmerken. Wir sehen die Daten derzeit als potentiell hypothesengenerierend an.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Beurteilung des IQWiG der Substanz bei Patienten ohne Hirnmetastasen einen geringen Zusatznutzen zuzuordnen erfolgt nach der bekannten, vom IQWiG so festgelegten Definition des Ausmaßes des Zusatznutzens. - Mit insgesamt 173 Patienten wurden über 10% der Patienten durch deutsche Studienzentren die Studie eingeschlossen, somit sehen wir auch unsere Behandlungsrealität in der Studie in relevanter Weise repräsentiert. - 	<p>Der Anteil der Studienteilnehmer mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Studienbeginn ist allerdings zu gering, um gesicherte Aussagen isoliert für diese Patientensubgruppe treffen zu können (49 von 658). Dies zeigt sich insbesondere am breiten Konfidenzintervall des Effektschätzers für den Endpunkt Gesamtüberleben. Weiterhin stellt sich die Gruppe der Patienten mit Hirnmetastasen in der Versorgungspraxis als äußerst heterogen bezüglich Anzahl und Lokalisation der Metastasen dar und vielfach ist zu Beginn einer Zweitlinientherapie nicht bekannt, ob ein Patient asymptomatische Hirnmetastasen aufzeigt. Es ist deshalb sowohl aus methodischer Sicht als auch aus Versorgungssicht sachgerecht, den Zusatznutzen von Nintedanib für eine Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet zu bestimmen und nicht in zwei Subgruppen zu differenzieren.</p> <p>Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit zu Behandlungsbeginn asymptomatischen Hirnmetastasen nicht von einer Behandlung mit Nintedanib profitieren. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der Relevanz dieser Patientengruppe in der Versorgungspraxis als kritisch anzusehen und sollte deshalb bei der Entscheidung für eine palliative Therapie berücksichtigt werden.</p>

5.10 Stellungnahme von Priv.-Doz. Dr. med M. Reck

Datum	22. April 2015
Stellungnahme zu	Nintedanib / Vargatef
Stellungnahme von	<i>Priv.-Doz. Dr. med M. Reck LungenClinic Grosshansdorf GmbH Wöhrendamm 80 22927 Großhansdorf</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Priv.-Doz. Dr. med M. Reck*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nintedanib ist zugelassen zur Zweitlinientherapie in Kombination mit Docetaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom der Lunge.</p> <p>Im Vergleich zur Chemotherapie Docetaxel beantragt der pharmazeutische Unternehmer einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Kombination. Das IQWiG sieht den Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bei Patienten ohne Hirnmetastasen und den Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen als die Vergleichstherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Priv.-Doz. Dr. med M. Reck*

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>Klinischer Kontext:</p> <p>Die Behandlung des Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) hat in den letzten Jahren durch die gezielte Behandlung von Patienten mit onkogenen Alterationen des Tumors (insb. EGFR und ALK) enorme Fortschritte gemacht, die sich durch schnelles Ansprechen, beeindruckende Verbesserungen der Symptomlast und Verlängerung der Überlebenszeit auszeichnen. Diese Therapien können jedoch nur wirkungsvoll zum Einsatz kommen, wenn bei den Patienten eine entsprechende genetische Veränderung nachgewiesen wurde. Bezogen auf die zugelassenen Therapieoptionen sind dies in Deutschland nur 10 bis 15 % der Patienten, die von diesen Therapien profitieren können. Bis zur Zulassung von Nintedanib standen für die restlichen 85 bis 90% der NSCLC-Patienten nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung. <u>Insbesondere in der Zweitlinientherapie gab es in den letzten 10 Jahren keine Neuzulassung mehr, die relevant die Situation dieser Patienten verbessern konnte.</u></p> <p>Die Zulassungsstudie für Nintedanib, LUME Lung 1, war die erste Studie, die nach einer langen Reihe von negativen Studien einen Überlebensvorteil für Patienten mit einem NSCLC der Histologie Adenokarzinom im Vergleich mit einer konventionellen Chemotherapie zeigen konnte. Bei der Bewertung des Zusatznutzens der</p>	

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med M. Reck

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>Kombinationstherapie aus Nintedanib plus Docetaxel ist es wichtig, sich die Charakteristik der Patientenpopulation vor Augen zu führen:</p> <p>Es handelt sich um eine heterogene Population von Patienten, die nicht nach onkogenen Kriterien selektioniert wurde und somit nicht über einen „molekularen Schalter“ verfügt, der gezielt über die Therapie beeinflusst werden kann. Somit können Therapieeffekte nicht in dem gleichen Ausmaß erwartet werden, wie sie z.B. bei Crizotinib oder Afatinib gesehen wurden. Gleichzeitig ist dies aber auch die große Gruppe der Patienten, die von den bemerkenswerten Fortschritten der letzten Jahre nicht profitieren konnte und für die es einen großen medizinischen Bedarf an Verbesserung gibt. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,3 Monate von 10,3 Monaten im Placebo + Docetaxel Arm auf 12,6 Monate im Nintedanib + Docetaxel Arm bei einer Hazard Ratio von 0,83 ist somit für betroffenen Patienten und die behandelnden Ärzte aus meiner Sicht in diesem Kontext als sehr relevanter Effekt anzusehen, was einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigen sollte.</p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel auf Basis einer Gesamtschau der Effekte auf patientenrelevante Endpunkte unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als „gering“ ein.</p> <p>Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine statistisch signifikante, aber gering ausgeprägte Verlängerung der medianen Überlebensdauer (Gesamtüberleben) aus den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegten Daten der Phase-III-Studie LUME-Lung 1 hervorgeht.</p> <p>Die negativen und positiven Effekte einer Therapie mit Nintedanib, eine kürzere Zeitspanne bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptome Diarrhoe sowie Übelkeit und Erbrechen, eine längere Zeitspanne bis zur Verschlechterung der Schmerzsymptomatik (Arm/Schulter) sind nicht in einer Weise ausgeprägt, die Einschätzung zum therapielevanten Nutzen infrage zu stellen. In Bezug auf Endpunkte der Kategorie Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt sich kein Hinweis auf einen Nachteil für eine Therapie mit Nintedanib.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird aufgrund des Vorliegens einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie als „Hinweis“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer: *Priv.-Doz. Dr. med M. Reck*

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>Berücksichtigung der Endpunkte PFS und Tumorkontrollrate (DCR):</p> <p>Das PFS und die Tumorkontrollrate bilden aufgrund der zeitlichen Nähe den direkten Effekt einer Therapie ab. Beide Faktoren sind ein Surrogatmarker für das Ausmaß der Tumorstabilisierung und spiegeln damit auch den Erhalt der Lebensqualität wider. Das PFS hat durch die Verzögerung des Progresses und somit den Aufschub weiterer belastender Folgetherapien auch patientenrelevante Aspekte. Ein Zusatznutzen für das PFS sollte daher in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>In der LUME-1 Studie waren sowohl das PFS wie auch die DCR signifikant zugunsten der Patienten verbessert, die mit der Kombination von Nintedanib und Docetaxel behandelt wurden. Von daher besteht aus meiner Sicht auch in diesen Endpunkten eine klinisch relevante Verbesserung der Effektivität von Nintedanib und Docetaxel.</p> <p>Hirnmetastasen – Subgruppenbildung:</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt der Studie. Das mediane PFS betrug 4,2 Monate unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel versus 2,8 Monate im Kontrollarm unter Placebo plus Docetaxel (HR = 0,84; 95 % KI [0,71; 1,00]; p = 0,049). Daraus ergibt sich ein Unterschied von 1,4 Monaten zugunsten der Behandlung im Interventionsarm.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim PFS nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Die Betrachtung der Gruppe der Patienten mit Hirnmetastasen beruht auf einer Fallzahl von 26 Patienten im Nintedanib-Arm und 23 Patienten im Placebo-Arm. Eine Subgruppe in dieser Größenordnung kann jedoch bestenfalls hypothesengenerierende Ergebnisse liefern. Besonders problematisch wird diese Betrachtung auch dadurch, dass das sehr große Konfidenzintervall auf eine große Heterogenität der Gruppe schließen lässt. Daher lässt die Auswertung dieser Subgruppe keine Schlussfolgerungen zu und von einer getrennten Betrachtung sollte abgesehen werden. 2. Die unterschiedlichen Effekte bei PFS und OS erscheinen nicht plausibel. Man sollte erwarten können, dass ein potentieller Effekt, der sich auf OS-Ebene zeigt, auch auf PFS-Ebene zu sehen ist, da das PFS den direkten Therapieeffekt abdeckt. Ein nominell gegenläufiges Ergebnis, wie es hier vorliegt, ist schwer erklärbar. Somit erscheint es wahrscheinlich, dass die Unterschiede auf OS-Ebene auf zufälligen Ergebnissen beruhen oder auf Imbalancen, die erst nach Beendigung der Studientherapie zum Tragen kamen. 3. Darüber hinaus ist zu anzuemerken, dass keine Sicherheitsprobleme bei Patienten mit Hirnmetastasen beobachtet 	<p>Die mediane Überlebenszeit unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel betrug 12,6 Monate versus 10,3 Monate unter Placebo plus Docetaxel (HR = 0,83; 95 % KI [0,70; 0,99]; p = 0,036). Die Behandlung mit Nintedanib führte damit zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 2,3 Monate.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal <i>Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i> (Interaktionstest p = 0,125).</p> <p><i>Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i></p> <p>Die mediane Überlebenszeit unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel betrug 13,5 Monate versus 10,3 Monate unter Placebo plus Docetaxel (HR = 0,80; 95 % KI [0,67; 0,96]; p = 0,015). Die Behandlung mit Nintedanib führte damit zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 3,2 Monate.</p> <p><i>Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i></p> <p>Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Zudem zeigte sich in der Endpunktkategorie Morbidität für die Endpunkte Appetitverlust und Übelkeit und Erbrechen ein Beleg auf Effektmodifikation</p>

Stellungnehmer: *Priv.-Doz. Dr. med M. Reck*

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>wurden. Auch unter diesem Aspekt wird also eine Subgruppenbetrachtung nicht unterstützt.</p>	<p>durch das Merkmal <i>Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i>.</p> <p><i>Appetitverlust:</i> Für den Endpunkt Appetitverlust waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe festzustellen. Es zeigte sich allerdings ein Beleg auf Effektmodifikation durch das Merkmal <i>Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i> (Interaktionstest $p = 0,043$).</p> <p><i>Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i></p> <p>In der Gruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.</p> <p><i>Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i></p> <p>Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Nintedanib. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Endpunktes Appetitverlust betrug 1,6 Monate unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel versus 2,8 Monate im Kontrollarm unter Placebo plus Docetaxel (HR = 2,35; 95 % KI [1,12; 4,94]; $p = 0,024$).</p> <p><i>Übelkeit und Erbrechen:</i> Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nintedanib [2,8 Monate in der Interventionsgruppe versus 3,8 Monate in der Kontrollgruppe (HR = 1,23; 95 % KI [1,00; 1,50]; $p = 0,047$)].</p>

Stellungnehmer: *Priv.-Doz. Dr. med M. Reck*

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>Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal <i>Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i> (Interaktionstest $p = 0,031$).</p> <p><i>Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i></p> <p>In der Gruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.</p> <p><i>Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i></p> <p>Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Nintedanib. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Endpunktes Übelkeit und Erbrechen betrug 1,6 Monate unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel versus 4,1 Monate im Kontrollarm unter Placebo plus Docetaxel (HR = 2,72; 95 % KI [1,26; 5,86]; $p = 0,011$).</p> <p>Für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben zeigten nur Patienten ohne Hirnmetastasen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nintedanib. Für die Endpunkte Appetitverlust sowie Übelkeit und Erbrechen wurden statistisch signifikante Nachteile einer Therapie mit Nintedanib bei Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen deutlich.</p> <p>Der Anteil der Studienteilnehmer mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Studienbeginn ist allerdings zu gering, um gesicherte Aussagen isoliert für diese Patientensubgruppe treffen zu können (49 von 658). Dies zeigt sich insbesondere am breiten Konfidenzintervall des Effektschätzers für den Endpunkt Gesamtüberleben. Weiterhin stellt sich die Gruppe der Patienten mit Hirnmetastasen in der Versorgungspraxis als äußerst heterogen bezüglich Anzahl und Lokalisation der Metastasen dar und vielfach ist zu Beginn</p>

Stellungnehmer: *Priv.-Doz. Dr. med M. Reck*

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>einer Zweitlinientherapie nicht bekannt, ob ein Patient asymptotische Hirnmetastasen aufzeigt. Es ist deshalb sowohl aus methodischer Sicht als auch aus Versorgungssicht sachgerecht, den Zusatznutzen von Nintedanib für eine Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet zu bestimmen und nicht in zwei Subgruppen zu differenzieren.</p> <p>Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit zu Behandlungsbeginn asymptotischen Hirnmetastasen nicht von einer Behandlung mit Nintedanib profitieren. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der Relevanz dieser Patientengruppe in der Versorgungspraxis als kritisch anzusehen und sollte deshalb bei der Entscheidung für eine palliative Therapie berücksichtigt werden.</p>
	<p>Berücksichtigung der Symptomatik („Patient Reported Outcomes (PRO)“):</p> <p>1. Patienten mit Lungenkarzinomen sind durch ihre Erkrankung in ihrer Lebensqualität oft schwer beeinträchtigt. Insbesondere in der Zweitlinie, in der der palliative Charakter der Therapie noch stärker zum Tragen kommt, ist die Erfassung der Lebensqualität mit standardisierten und anerkannten Methoden in Studien sehr wichtig. Deshalb ist zu begrüßen, dass dies in der LUME Lung 1-Studie in hoher Qualität durchgeführt worden ist. Die Berücksichtigung des Endpunktes PRO sollte bei der Bewertung des</p>	<p>In der Endpunktkategorie Morbidität wurden die Analysen „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)“, „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)“ und „Gesundheitszustand über die VAS (visuelle Analogskala) des EQ-5D“ sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität die Analyse „Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)“ berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: *Priv.-Doz. Dr. med M. Reck*

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>patientenrelevanten Zusatznutzens einer Therapie eine bedeutende Rolle spielen.</p> <p>2. Der Endpunkt Schmerz wurde in der Bewertung durch das IQWiG als „nicht schwerwiegend / nicht schwer“ eingestuft und daher für diesen Endpunkt keinen Zusatznutzen anerkannt. Aus Sicht der klinischen Praxis werden aber gerade die tumorbedingten Schmerzen vom Patienten als besonders belastend wahrgenommen. Daher sollte sich dieser patientenrelevante Effekt in einem Zusatznutzen niederschlagen.</p>	<p>Für den Endpunkt Schmerz des EORTC QLQ-C30 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Für den Endpunkt Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13 zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nintedanib. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Endpunktes Schmerzen (Arm/Schulter) betrug 5,8 Monate unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel versus 4,2 Monate im Kontrollarm unter Placebo plus Docetaxel (HR = 0,80; 95 % KI [0,63; 1,00]; p = 0,046).</p> <p>Die negativen und positiven Effekte einer Therapie mit Nintedanib, eine kürzere Zeitspanne bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptome Diarrhoe sowie Übelkeit und Erbrechen, eine längere Zeitspanne bis zur Verschlechterung der Schmerzsymptomatik (Arm/Schulter) sind nicht in einer Weise ausgeprägt, die Einschätzung zum therapierelevanten Nutzen infrage zu stellen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Reck M, Heigener DF, Mok T, Soria JC, Rabe KF. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *Lancet* 2013;382:709-19.
2. Boch C, Kollmeier J, Roth A, et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ open* 2013;3.
3. Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. *Br J Cancer* 2013;109:1821-8.
4. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie* 2010;64 Suppl 2:e1-164.
5. Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii27-39.
6. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, et al. Onkopedia Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) Onkopedia Leitlinienportal: DGHO; 2012.
7. Weiss JM, Stinchcombe TE. Second-Line Therapy for Advanced NSCLC. *Oncologist* 2013;18:947-53.
8. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:143-55.
9. Novello S, Kaiser R, Mellempgaard A, et al. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: A randomised, placebo controlled Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Eur j Cancer* 2015; 51: 317-26.

5.11 Stellungnahme von Pfizer Pharma GmbH

Datum	22. April 2015
Stellungnahme zu	Nintedanib / Vargatef®
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Pfizer Pharma GmbH möchte zu der am 01. April 2015 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Nintedanib (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) Stellung nehmen:</p> <p>In seinem Dossier präsentiert der pharmazeutische Unternehmer unter anderem Analysen zu den patientenrelevanten Endpunkten Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13. Es werden jeweils zwei Operationalisierungen für die Endpunkte herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Anteil der Patienten, die während des Studienverlaufs im Mittel eine Verbesserung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert über alle Zeitpunkte erreicht haben, zu denen sie den Fragebogen ausgefüllt haben (<i>Responderanalyse</i>)b) <i>Zeit bis zur Verschlechterung</i> des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. <p>Das IQWiG erläutert in seiner Nutzenbewertung im Abschnitt 2.7.2.4.3, dass von den beiden genannten Operationalisierungen ausschließlich die Ergebnisse für <i>Zeit bis zur Verschlechterung</i> in die</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wird, da aufgrund des natürlichen Verlaufs der Indikation eher von einer Verschlechterung der Symptomatik ausgegangen werden kann. Aus diesem Grund werden die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die Operationalisierung <i>Zeit bis zur Verschlechterung</i> als hinreichend abgebildet angesehen. Die Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde nicht zusätzlich betrachtet.</p> <p>Die Pfizer Pharma GmbH ist der Ansicht, dass beide Operationalisierungen im gleichen Maße eine patientenrelevante Operationalisierung darstellen und geeignet sind einen Zusatznutzen abzuleiten. Dementsprechend sollten die Ergebnisse der <i>Responderanalysen</i> bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Die Pfizer Pharma GmbH möchte nachfragen, warum aus Sicht des IQWiG die Ergebnisse der Operationalisierung <i>Responderanalysen</i> im Gegensatz zu den Verfahren von Afatinib und Crizotinib zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V bei diesem Verfahren nicht für eine Ableitung eines Zusatznutzen berücksichtigt wurden.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Morbidität wurden die Analysen „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)“, „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)“ und „Gesundheitszustand über die VAS (visuelle Analogskala) des EQ-5D“ sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität die Analyse „Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)“ berücksichtigt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.12 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	22. April 2015
Stellungnahme zu	Nintedanib
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Nintedanib ist das dritte Verfahren zu neuen Medikamenten in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, nichtkleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC). Nintedanib ist ein oraler Kinase-Inhibitor. Er ist in der Onkologie zugelassen zur Zweitlinientherapie in Kombination mit Docetaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom der Lunge. Der G-BA hat mehrere Subgruppen und Vergleichstherapien festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - alle: Docetaxel oder Pemetrexed - aktivierende EGFR-Mutationen: Erlotinib oder Gefitinib - aktivierende ALK-Mutationen: Crizotinib <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) wählte Docetaxel als Vergleichstherapie. Er beantragt einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der IQWiG Bericht sieht den Hinweis auf geringen Zusatznutzen bei Patienten ohne Hirnmetastasen und den Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen als die Vergleichstherapie, d. h. für einen Schaden, bei Patienten mit Hirnmetastasen. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für diese Nutzenbewertung liegen Ergebnisse einer großen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie bei Patienten mit NSCLC vor, aus der die Patienten mit Adenokarzinom getrennt ausgewertet wurden. Die Zulassungsstudie wurde unter deutscher Leitung durchgeführt. • Docetaxel ist als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen geeignet. Für Patienten mit diesen Mutationen empfehlen wir bei gutem Allgemeinzustand in der Zweitlinientherapie weder Docetaxel noch Nintedanib. • Die Behandlungsmöglichkeiten in der Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom der Lunge sind sehr begrenzt. Die Verlängerung der mittleren Überlebenszeit um 	

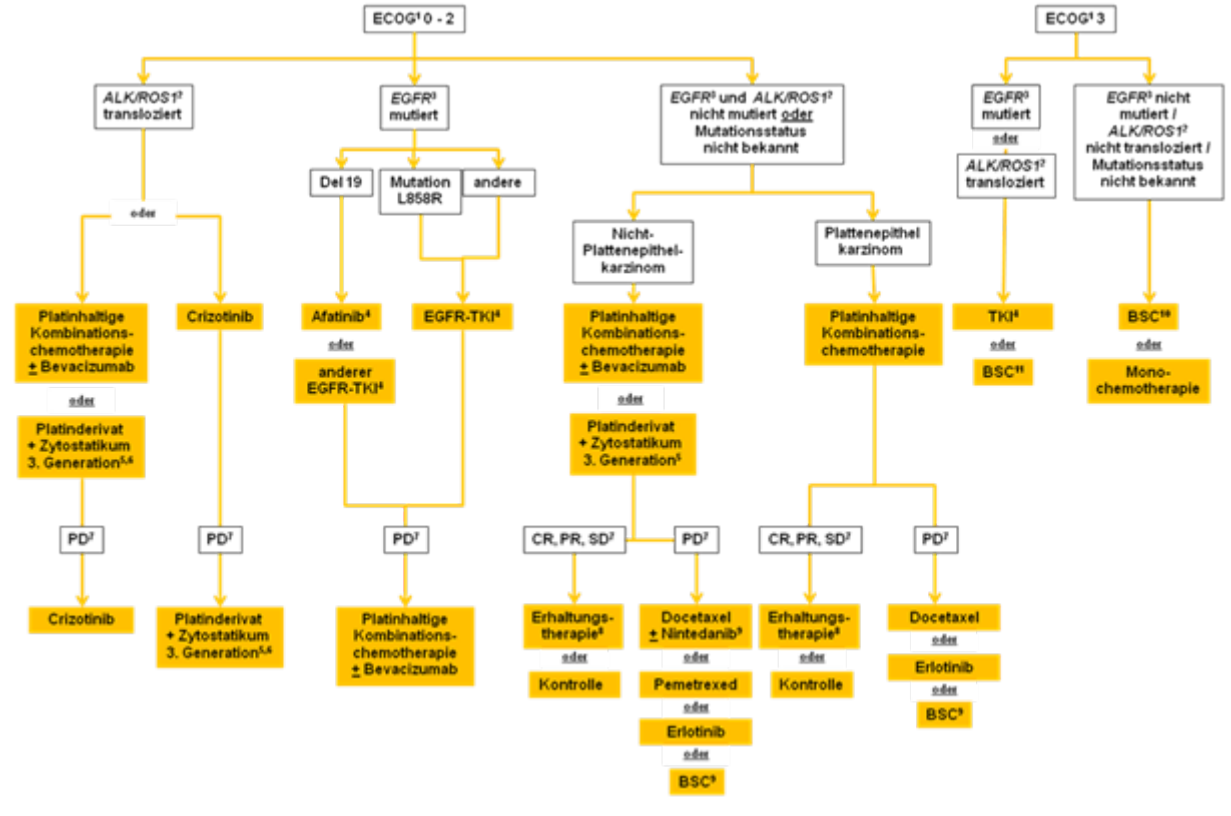
Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2,3 Monate durch Docetaxel + Nintedanib ist ein Fortschritt. Der Einfluss von Nintedanib auf die klinische Symptomatik ist gering.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hauptnebenwirkung ist Diarrhoe, sie ist beherrschbar. Andere Nebenwirkungen wie die Erhöhung der Leberwerte sind transient. • Die Beobachtung eines möglicherweise schlechteren klinischen Verlaufs von Patienten mit Hirnmetastasen unter Therapie mit Nintedanib ähnelt früheren Berichten über mögliche Blutungskomplikationen bei Einsatz antiangiogener Therapie. Diese Befürchtungen wurden später nicht bestätigt, die EMA hat die Zulassung für Bevacizumab entsprechend korrigiert. Die Patientenzahlen (7,4% der Gesamtpopulation) in der Zulassungsstudie für Nintedanib sind zu klein für definitive Aussagen, weder in Leitlinien noch in Nutzenbewertungen. 	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2014 auf insgesamt 55.600 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt damit 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 68, 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 Männern ist das Lungenkarzinom für 25% aller krebsbedingten Todesfälle verantwortlich und liegt damit mit weitem Abstand an erster Stelle der krebspezifischen Mortalität.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Über viele Jahre wurde die Chemotherapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ausschließlich nach klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand durchgeführt. In den letzten 5 Jahren zeichnet sich die Möglichkeit einer deutlich besseren Differenzierung auf der Basis</p>	

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

histologischer und genetischer Marker des Tumors ab. Die aktuelle Leitlinie der DGHO trägt diesem Wissensstand Rechnung, siehe Abbildung 1 [2].

Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms



Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Legende: ¹Eastern Cooperative Oncology Group – Klassifikation des Allgemeinzustandes; ; ²ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; ³EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; ⁴Afatinib – Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit aktivierenden Exon 19-Deletionen; ⁵Zytostatika 3. Generation – Gemcitabin, Taxane, Vinorelbin; ⁶bevorzugt Pemetrexed beim ALK+ NSCLC; ⁷CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung; ⁸Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom <u>und</u> nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Erlotinib unabhängig von Histologie und Vorbehandlung; Pemetrexed bei Adenokarzinom <u>und</u> nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; ⁹nur bei Adenokarzinom; ¹⁰BSC – Best Supportive Care;</p> <p>Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand kann eine Zweitlinientherapie zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Neben dem Allgemeinzustand und der Symptomatik orientiert sich auch die Zweitlinientherapie an Histologie und molekularbiologischen Veränderungen. Bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom wurde für Docetaxel, Erlotinib sowie Pemetrexed in randomisierten Studien eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt. Kombinationschemotherapien steigern die Remissionsraten, verlängern aber die Überlebenszeit nicht.</p> <p>Nintedanib (früher auch BIBF 1120 genannt) ist ein oraler Multikinase-Inhibitor. Da es u. a. die Rezeptor-getriggerte Signalübertragung des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), des Fibroblast Growth Factor (FGF) und des Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) hemmt, wird es auch als Angiokinase-Inhibitor klassifiziert. Nintedanib ist von der EMA für Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose als Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphan Drug) auf der Basis von zwei randomisierten klinischen Studien zugelassen [3]. Die Dosierung beträgt 2 x 150 mg täglich.</p> <p>In klinischen Studien bei malignen Erkrankungen zeigte Nintedanib Wirksamkeit bei verschiedenen Malignomen. Bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV mit Refraktarität oder Rezidiv nach Chemotherapie wurde Nintedanib in den Studien LUME-Lung 1 und 2 untersucht. Die Dosierung betrug 2 x 200 mg täglich. LUME-Lung 2 wurde nach einer Zwischenanalyse abgebrochen [4]. Daten von LUME-Lung 1, der zulassungsrelevanten Subgruppe sowie vergleichbarer Studien der Zweitlinientherapie von Chemotherapie mit anderen Angiogenese-Inhibitoren sind in Tabelle 1 zusammengestellt.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tabelle 1: Zweitlinientherapie mit Monochemotherapie und Angiogenese-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC nach Chemotherapie</p>								
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)	
Ramlau, 2012 [5]	NSCLC ⁶	Docetaxel + Placebo	Docetaxel + Aflibercept	913	8,9 vs 23,3 ⁷ p < 0,001	4,1 vs 5,2 0,82 ⁸ p = 0,0035	10,4 vs 10,1 n. s. ⁹	
Hanna, 2013 [4]	NSCLC	Pemetrexed + Placebo	Pemetrexed + Nintedanib	713	n. s.	3,6 vs 4,4 0,83 p = 0,04	n. s.	
Reck, 2014 [6]	NSCLC	Docetaxel + Placebo	Docetaxel + Nintedanib	1314	3,3 vs 4,4 n. s.	2,7 vs 3,4 0,79 p = 0,0019	9,1 vs 10,1 0,94 n. s.	
Reck, 2014 [6]	NSCLC, Adenokarzinom	Docetaxel + Placebo	Docetaxel + Nintedanib	658	3,6 vs 4,7 n. s.	2,8 vs 4,2 0,84 p = 0,019	10,3 vs 12,6 0,83 p < 0,036	
Garon, 2014 [7]	NSCLC	Docetaxel + Placebo	Docetaxel + Nintedanib	1235	14 vs 23	3,0 vs 4,5	9,1 vs 10,5	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
			Ramucir- umab		p < 0,001	0,76	0,86	
						p < 0,0001	p = 0,023	
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ NSCLC – nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁹ n.s. – nicht signifikant;</p>								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>4. Dossier und Bewertung von Nintedanib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat mehrere Subgruppen und Vergleichstherapien festgelegt, siehe Tabelle 2.</p> <table border="1" data-bbox="291 815 1171 1219"> <thead> <tr> <th>Subgruppe</th> <th>Vergleichstherapie</th> <th>Unsere Anmerkungen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>alle</td> <td>Docetaxel oder Pemetrexed</td> <td></td> </tr> <tr> <td>aktivierende EGFR Mutationen</td> <td>Erlotinib oder Gefitinib</td> <td>Platinhaltige Therapie empfohlen</td> </tr> <tr> <td>aktivierende ALK Mutationen</td> <td>Crizotinib</td> <td>Platinhaltige Therapie oder Therapie mit Resistenz-orientiertem TKI empfohlen</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wir halten die Zweitlinientherapie mit Docetaxel oder mit Pemetrexed nur für Patienten mit Adenokarzinom indiziert, bei denen keine aktivierenden EGFR- oder ALK- Mutationen nachgewiesen wurden. Für diese Patienten</p>	Subgruppe	Vergleichstherapie	Unsere Anmerkungen	alle	Docetaxel oder Pemetrexed		aktivierende EGFR Mutationen	Erlotinib oder Gefitinib	Platinhaltige Therapie empfohlen	aktivierende ALK Mutationen	Crizotinib	Platinhaltige Therapie oder Therapie mit Resistenz-orientiertem TKI empfohlen	<p>Laut der vorliegenden Evidenz profitieren Patienten mit NSCLC ohne Vorbehandlung grundsätzlich von einer Platin-basierten Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum im Sinne einer Verlängerung des Gesamtüberlebens.</p>
Subgruppe	Vergleichstherapie	Unsere Anmerkungen												
alle	Docetaxel oder Pemetrexed													
aktivierende EGFR Mutationen	Erlotinib oder Gefitinib	Platinhaltige Therapie empfohlen												
aktivierende ALK Mutationen	Crizotinib	Platinhaltige Therapie oder Therapie mit Resistenz-orientiertem TKI empfohlen												

Stellungnehmer: DGHO

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>ist Docetaxel auch die geeignete Vergleichstherapie in der frühen Nutzenbewertung.</p>	<p>Für Patienten mit NSCLC, bei denen nach einer (Platin-basierten) Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz mit Docetaxel, Pemetrexed, Erlotinib, Gefitinib und Crizotinib, teilweise in Abhängigkeit von vorliegenden Driver-Mutationen, mehrere Therapieoptionen zur Verfügung. Eine Überlegenheit im therapeutischen Nutzen für Gefitinib oder Erlotinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, weshalb diese als alternative Vergleichstherapien bestimmt worden sind. Für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen sieht der G-BA neben Crizotinib auch eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed als zweckmäßige Vergleichstherapie an, da in der Versorgung noch nicht flächendeckend alle Patienten routinemäßig auf aktivierende ALK-Mutationen untersucht werden.</p> <p>Das zugelassene Anwendungsgebiet von Nintedanib umfasst nur Patienten mit NSCLC, die eine Adenokarzinom-Histologie aufzeigen und nach einer Erstlinienchemotherapie grundsätzlich für eine Therapie mit Docetaxel geeignet sein müssen. Das Patientenkollektiv zeichnen sich also durch einen vergleichsweise guten Allgemeinzustand und das gehäufte Auftreten bestimmter Treibermutationen (z.B. aktivierende EGFR- und ALK-Mutationen) aus</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit NSCLC. Sie war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde in einer präspezifizierten Reihenfolge nach diesen Kriterien analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none">A. Adenokarzinom, Patienten mit Progress innerhalb von 9 Monaten nach Beginn der ErstlinientherapieB. Adenokarzinom, alleC. NSCLC, alle <p>Die Grenze eines Progresses innerhalb von 9 Monaten war in LUME-Lung 2 als diskriminierender Faktor identifiziert worden [5]. LUME-Lung 2 verglich Pemetrexed – Monotherapie versus Pemetrexed + Nintedanib. Die Studie wurde nach einer Zwischenanalyse abgebrochen.</p> <p>In LUME-Lung 1 hatten Patienten mit Progress innerhalb von 9 Monaten nach Erstlinientherapie eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 10,9 Monaten unter Docetaxel+Nintedanib vs 7,9 Monaten im Kontrollarm. Der Unterschied von 3 Monaten ist klinisch relevant. Bei Berücksichtigung aller Patienten mit Adenokarzinom ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied von 2,3 Monaten zugunsten von Nintedanib.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

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>Das Merkmal „Progress innerhalb von 9 Monaten nach Beginn nach Erstlinientherapie“ ist kein generell anerkannter Parameter in Therapieempfehlungen für die Zweitlinientherapie des NSCLC. Er wurde in der einen Nintedanib-Studie identifiziert und auf die zweite Nintedanib-Studie übertragen. Wir haben diese Grenze in unseren Therapieempfehlungen nicht übernommen. Er ist auch nicht Bestandteil der Zulassung von Nintedanib.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Nintedanib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem fortgeschrittenen Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit NSCLC.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Nintedanib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Bei Patienten mit Adenokarzinom wurde das progressionsfreie Überleben durch Nintedanib statistisch signifikant von 2,8 Monaten auf 4,2 Monate verlängert. Der Hazard Ratio wird im Dossier mit 0,84, in der Primärpublikation mit 0,77 berechnet.</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt der Studie. Das mediane PFS betrug 4,2 Monate unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel versus 2,8 Monate im Kontrollarm unter Placebo plus Docetaxel (HR = 0,84; 95 % KI [0,71; 1,00]; p = 0,049). Daraus ergibt sich ein Unterschied von 1,4 Monaten zugunsten der Behandlung im Interventionsarm. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt</p>

Stellungnehmer: DGHO

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)
		erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim PFS nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.
	<p>4. 3. 2. 2. Symptomatik / Remissionsrate</p> <p>Die Remissionsrate wurde durch Nintedanib nicht gesteigert. Auch die klinische Symptomatik wurde nicht signifikant verbessert. Ausnahme war die Schmerzsymptomatik, für die ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nintedanib gemessen wurde.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Nintedanib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 Fragebogens erhoben. Die Auswertungen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Nintedanib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in der Kombination von Docetaxel + Nintedanib auftraten, waren Diarrhoe (6,6%) und reversible Erhöhungen der Transaminasen (7,8%). Die Diarrhoe führte auch zu einer statistisch signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Nintedanib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Externer Sachverständiger war ein Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie.</p> <p>Im Bericht des IQWiG werden aufgrund einer Effektmodifikation in der statistischen Analyse Patienten mit und ohne Hirnmetastasen getrennt ausgewertet. Die Gruppe der Patienten umfasst 49 Patienten (7,4% der Gesamtpopulation). Mit einer solch kleinen Patientenzahl ist keine solide Auswertung möglich.</p> <p>Bei Erstzulassung des antiangiogenen Antikörpers Bevacizumab waren ähnliche Befürchtungen einer ungünstigen Prognose aufgrund des vermehrten Auftretens hämorrhagischer Komplikationen geäußert worden. Auswertungen zur Pharmakovigilanz und spätere Studien hatten diese Befürchtungen nicht bestätigt [8]. Darauf wurde die initiale Kontraindikation „ZNS-Metastasen“ von der EMA zurückgenommen.</p>	<p>Für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal <i>Vorliegen von asymptomatische Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i>. Nur Patienten ohne Hirnmetastasen zeigten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nintedanib. Zusätzlich zeigten sich für dieses Merkmal Belege auf Effektmodifikation in der Endpunktkategorie Morbidität (Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik). Für die Endpunkte Appetitverlust sowie Übelkeit und Erbrechen wurden statistisch signifikante Nachteile einer Therapie mit Nintedanib bei Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen deutlich.</p> <p>Der Anteil der Studienteilnehmer mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Studienbeginn ist allerdings zu gering, um gesicherte Aussagen isoliert für diese Patientensubgruppe treffen zu können (49 von 658). Dies zeigt sich insbesondere am breiten Konfidenzintervall des Effektschätzers für den Endpunkt Gesamtüberleben. Weiterhin stellt sich die Gruppe der Patienten mit Hirnmetastasen in der Versorgungspraxis als äußerst heterogen bezüglich Anzahl und Lokalisation der Metastasen dar und vielfach ist zu Beginn einer Zweitlinientherapie nicht bekannt, ob ein Patient asymptomatische Hirnmetastasen aufzeigt. Es ist deshalb sowohl aus methodischer Sicht als auch aus Versorgungssicht sachgerecht, den Zusatznutzen von Nintedanib für eine Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet zu bestimmen und nicht in zwei Subgruppen zu differenzieren.</p> <p>Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit zu Behandlungsbeginn asymptomatischen Hirnmetastasen nicht von einer</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Behandlungsmöglichkeiten in der Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom der Lunge sind sehr begrenzt. Nintedanib führt in Kombination mit Docetaxel zu einer mittleren Verlängerung der Überlebenszeit um 2,3 Monate. Nintedanib führt auch zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 1,4 Monate. Der Einfluss auf die klinische Symptomatik ist gering. Hauptnebenwirkung ist Diarrhoe.</p>	<p>Behandlung mit Nintedanib profitieren. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der Relevanz dieser Patientengruppe in der Versorgungspraxis als kritisch anzusehen und sollte deshalb bei der Entscheidung für eine palliative Therapie berücksichtigt werden.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel auf Basis einer Gesamtschau der Effekte auf patientenrelevante Endpunkte unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als „gering“ ein.</p> <p>Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine statistisch signifikante, aber gering ausgeprägte Verlängerung der medianen Überlebensdauer (Gesamtüberleben) aus den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegten Daten der Phase-III-Studie LUME-Lung 1 hervorgeht.</p> <p>Die negativen und positiven Effekte einer Therapie mit Nintedanib, eine kürzere Zeitspanne bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptome Diarrhoe sowie Übelkeit und Erbrechen, eine längere Zeitspanne bis zur Verschlechterung der Schmerzsymptomatik (Arm/Schulter) sind nicht in einer Weise ausgeprägt die Einschätzung zum therapielevanten Nutzen infrage</p>

Stellungnehmer: DGHO

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)
		zu stellen. In Bezug auf Endpunkte der Kategorie Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt sich kein Hinweis auf einen Nachteil für eine Therapie mit Nintedanib. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird aufgrund des Vorliegens einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie als „Hinweis“ eingestuft.

Literaturverzeichnis

6. Literatur (nach Erstellung der Konsensversion)

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2015. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003821/human_med_001834.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
4. Hanna HM, Kaiser R, Sullivan RN et al.: LUME-lung 2: a multicenter, randomized, double-blind, phase III study of nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of first-line chemotherapy. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr. 8034). <http://meetinglibrary.asco.org/content/112349-132>
5. Ramlau R, Gorbunava V, Ciuleanu TE et al.: Aflibercept and docetaxel versus docetaxel alone after platinum failure in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a randomized, controlled phase III trial. J Clin Oncol 30:3640-3647, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.6932
6. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A et al.: Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. Lancet Oncol 15:143-155, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70586-2
7. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O et al.: Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomized phase 3 trial. Lancet 384:665-673, 2014. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60845-X
8. Besse B, Le Moulec S, Mazières J et al.: Bevacizumab in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer and asymptomatic, untreated brain metastases (BRAIN): a nonrandomized, phase II study. Clin Cancer Res 21:1896-1903, 2015. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2082
- 9.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Nintedanib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. Mai 2015

von 14.00 Uhr bis 15.17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Drechsler
Frau Dr. Gann
Herr Dr. Pfannkuche
Herr Dr. Voß

Angemeldete Teilnehmer der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:

Herr Dr. Bartmus
Frau Dr. Sahakyan

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

Herr Dr. Hartrampf
Frau Plesnila-Frank

Angemeldete Teilnehmer der Firma Medac GmbH:

Herr Dr. Johannes
Herr Reckmann

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma Roche Pharma AG:

Frau Dr. Gail
Frau Dr. Morris

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma Lilly Deutschland GmbH:

Frau Prof. Dr. Kretschmer
Frau Dr. Wunderle

Angemeldeter Teilnehmer für die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.:

Herr Dr. Dickgreber

Angemeldeter Teilnehmer der LungenClinic Grosshansdorf GmbH:

Herr PD Dr. Reck

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma Pfizer Deutschland GmbH:

Frau Buncke
Frau Schmitter

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Orben
Herr Dr. Rasch

- Beginn der Anhörung: 14.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im schriftlichen Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung von Nintedanib. Wir beraten heute auf der Basis der IQWiG-Dossierbewertung vom 30. März 2015, das unterschiedliche Zusatznutzen, bezogen auf unterschiedliche Patientenpopulationen, attestiert hat.

- Wir sollten uns heute in der Anhörung vor allen Dingen mit der Fragestellung beschäftigen: Ist eine Aufteilung der Gesamtpopulation in Subgruppen mit und ohne Hirnmetastasen sachgerecht? Das ist eine Fragestellung, die für uns von einigem Interesse ist. Dann werden wir uns – das ist Gegenstand mehrerer Stellungnahmen gewesen – mit der Fragestellung zu beschäftigen haben, ob der Subgruppenanalyse, wenn sie denn überhaupt notwendig ist, die nötige statistische Power innewohnt, um daraus am Ende Vorteile oder Nachteile ableiten zu können. Daneben sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer und von den Banken zu adressierenden Fragestellungen von Interesse.
- Im Stellungnahmeverfahren haben eine ganze Reihe von Stellungnehmern Stellungnahmen abgegeben. Ich will sie an dieser Stelle – anders als bei den beiden vorangegangenen Anhörungen – anführen, weil wir eine ganze Reihe von Stellungnehmern haben. Wir haben zum einen den pharmazeutischen Unternehmer Boehringer, die AIO, die DGHO, die DGP, Herrn Dr. Reck von der LungenClinic Grosshansdorf, der als Studienleiter involviert war, Bristol-Myers Squibb, Lilly, Roche, Pfizer, Medac, die mit anderen Produkten im Markt sind, MSD und den vfa. Ich begrüße zur heutigen Anhörung – auch das müssen wir feststellen – zunächst einmal Frau Dr. Drechsler, Frau Dr. Gann, Herrn Dr. Pfannkuche und Herrn Dr. Voß von Boehringer, Herrn Dr. Bartmus und Frau Dr. Sahakyan von MSD, Herrn Dr. Hartrampf und Frau Plesnila-Frank von Bristol-Myers Squibb, Herrn Dr. Johannes und Herrn Reckmann von Medac, Frau Dr. Gail und Frau Dr. Morris von Roche, Frau Professor Dr. Kretschmer und Frau Dr. Wunderle von Lilly, Herrn Dr. Dickgreber von der AIO, Herrn Dr. Reck von der LungenClinic Grosshansdorf, Frau Buncke und Frau Schmitter von Pfizer, Herrn Professor Dr. Wörmann von der DGHO sowie Frau Orben und Herrn Dr. Rasch vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann begrüße ich Sie nochmals.
- Wir führen wie üblich Wortprotokoll. Deshalb bitte jeweils bei Wortmeldung Name sowie entsendendes Unternehmen oder entsendende Organisation nennen. Wir beginnen nach üblicher Praxis mit einem kurzen einleitenden Statement des pharmazeutischen Unternehmers, in dem auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung eingegangen wird. Wer macht das? – Herr Pfannkuche in bewährter Praxis, bitte schön.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Vielen Dank, Herr Hecken, für die freundliche Begrüßung und die Erteilung des Wortes. – Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir tauschen uns heute über das Produkt Vargatef mit dem Wirkstoff Nintedanib aus, welches in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit dem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom mit Adenokarzinom-Histologie nach einer Erstlinienchemotherapie eingesetzt wird. Ich denke, es ist wichtig, das Label hier so klar zu benennen.

- Bevor ich einige Worte zu dem Produkt und unserer Einschätzung des Zusatznutzens verliere, möchte ich in bewährter Weise gerne kurz meine Kollegen und Kolleginnen vorstellen, die mich heute begleiten. Frau Dr. Drechsler ist bei uns im Bereich Marktzugang und

Gesundheitsökonomie verantwortlich für das Frühbewertungsdossier Vargatef gewesen. Frau Dr. Gann ist in der Zentrale mitverantwortlich für die klinische Entwicklung von Vargatef gewesen. Herr Voß ist bei uns im Hause zuständiger Projektstatistiker. Er hat an dem Frühbewertungsdossier maßgeblich mitgearbeitet.

- Nintedanib ist ein Tyrosinkinaseinhibitor, der eine dreifache zielgerichtete Angiogeneseblockade ermöglicht. Er hemmt damit die Neubildung der Blutgefäße im Tumor über verschiedene alternative Signalwege. Dass sich aus diesen pharmakologischen Überlegungen heraus ein patientenrelevanter Zusatznutzen zeigt, zeigt die LUME-Lung-1-Studie, unsere Zulassungsstudie, die wir auch zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt haben. Hier zeigt sich, dass wir mit einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 2,3 Monate von 10,3 auf jetzt 12,6 Monate in Kombination mit Docetaxel in einer Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC erstmals seit fast zehn Jahren einen signifikanten Überlebensvorteil in diesem Anwendungsgebiet erreichen konnten.
- Aus dieser klinisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens zusammen mit einer Verbesserung auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten wie dem PFS, der Krankheitskontrollrate, der Symptomatik, hier der Schmerzen in Arm und Schulter, auch im Hinblick auf die Lebensqualität, im Hinblick auf den globalen Gesundheitszustand und die kognitive Funktion bei gut kontrollierbaren Nebenwirkungen resultiert nach den Anforderungen der AM-NutzenV ein aus unserer Sicht beträchtlicher Zusatznutzen für Nintedanib.
- Der vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiG stimmen wir insofern zu, dass wir beide einen Zusatznutzen für Nintedanib feststellen konnten. Wir haben heute zwei Hauptthemen – wo wir vom IQWiG abweichen –, die wir mit Ihnen diskutieren wollen. Das eine ist die Betrachtung von Patienten mit oder ohne Hirnmetastasen. Unserer Ansicht nach ist es nicht adäquat, diese Patientengruppen separat zu betrachten. Der zweite Punkt ist der Umgang mit Responderanalysen. Sie haben unserer Ansicht nach signifikante und patientenrelevante Verbesserungen angezeigt, die bei der Nutzenbewertung entsprechend zu berücksichtigen sind.
- Ich führe den ersten Punkt etwas weiter aus, die separate Betrachtung von Patienten mit oder ohne Hirnmetastasen. Ergänzend möchte ich sagen, wir haben in unserer Stellungnahme dargelegt, dass man die Gesamtpopulation der Patienten mit Adenokarzinom betrachten sollte. Hintergrund ist, dass es verschiedene methodische und inhaltliche Aspekte gibt, die dafür sprechen, dass es sich hier um einen Zufallsbefund in der doch sehr kleinen Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen handelt.
- Zum zweiten Punkt, den Responderanalysen, möchte ich kurz anführen, dass in der LUME-Lung-1-Studie signifikante und patientenrelevante Verbesserungen anhand eines akzeptierten Responsekriteriums gezeigt worden sind und dass bei dieser Analyse die unterschiedlichen Beobachtungsdauern eingeflossen und berücksichtigt worden sind. Aus diesen Gründen halten wir es für sachgerecht, an dieser Stelle die entsprechenden Analysen bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, gerade vor dem Hintergrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung.
- Zusammenfassend – ich möchte es auch an dieser Stelle kurz halten – handelt es sich bei Vargatef um ein Arzneimittel, welches einen Zusatznutzen in verschiedenen Dimensionen zeigen kann, zum einen bei der Mortalität, aber auch der Morbidität und der Lebensqualität. Wenn wir uns die unerwünschten Ereignisse anschauen, sehen wir keine statistisch signifikanten Unterschiede. Gleiches gilt für Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen und die schwerwiegenden Nebenwirkungen.

- Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Vorsitzender, nach diesen einleitenden Worten würde ich, wenn Sie es erlauben, gerne an Frau Gann und Herrn Voß abgeben, die zu den Punkten, die ich aufgeworfen habe, Details bringen können und das deutlich besser erklären können als ich. Wenn Sie erlauben, würde ich gerne übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gann.

Frau Dr. Gann (Boehringer): Ich möchte gerne ergänzend hinzufügen, dass die Patienten mit Hirnmetastasen aus klinischer Sicht eher eine etwas schlechtere Prognose haben und wir deshalb beim Design der Studie LUME-Lung-1 von vornherein darauf geachtet haben, dass Patienten mit und ohne Hirnmetastasen als Stratifikationsfaktor eingefügt werden, sodass wir damit weitgehend sicherstellen können, dass die Anzahl der Patienten mit und ohne Hirnmetastasen in beiden Behandlungsarmen gleichmäßig verteilt ist.

- Wichtig zu betonen an dieser Stelle ist vielleicht, dass wir nicht davon ausgegangen waren, dass es einen unterschiedlichen Effekt von Vargatef auf Patienten mit oder ohne Hirnmetastasen geben könnte. Es gibt hierfür keine biologische Rationale. Denn der Effekt von Nintedanib/Vargatef ist der, dass die Blutgefäßneubildung reduziert wird und damit die Gefäße, die den Tumor mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen, reduziert werden. Dieser Effekt selbst wird im Gefäßbett durch einen inhibitorischen Effekt auf die Gefäßwandzellen selbst hervorgerufen. Das heißt, um diesen Effekt zu entfalten, braucht Vargatef nicht die Blut-Hirn-Schranke zu passieren. Damit gibt es keine biologische Rationale, warum im Hirn Vargatef weniger wirken sollte.
- Weiterhin würde ich gerne hinzufügen, dass vonseiten der Sicherheit die Patienten mit Hirnmetastasen keinen Unterschied gezeigt haben bezüglich der Verträglichkeit von Vargatef. Insbesondere haben wir keine Fälle von intrazerebralen Blutungen beobachten können.
- Zuletzt, wie von Herrn Pfannkuche schon erwähnt: Die Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen ist sehr klein. Wir reden hier von 49 Patienten. Das entspricht 7,4 Prozent der Patienten mit Adenokarzinom-Histologie. Die EMA hat im EPAR darauf hingewiesen, dass sie möglicherweise einen fehlenden Effekt auf diese Patienten sieht, hat aber direkt eingeräumt, dass die Patientenzahl so klein und die Konfidenzintervalle so weit sind, dass es zu keiner getrennten Betrachtung dieser Gruppe geführt hat. – Hier möchte ich gerne an Herrn Voß von der Statistik weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Dr. Voß (Boehringer): Wie schon erwähnt, war die Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen sehr klein und das Konfidenzintervall von dem Behandlungseffekt auf das Gesamtüberleben dementsprechend breit. Daher lassen sich kaum zuverlässige Aussagen treffen. Wenn man sich das genau anschaut, sieht man, das Konfidenzintervall der Patienten mit Hirnmetastasen enthält sowohl den Behandlungseffekt als auch das komplette Konfidenzintervall der Patienten ohne Hirnmetastasen. Daher lassen sich unterschiedliche Effekte in den Subgruppen daraus nicht ableiten. Das sieht man auch daran, dass Hinweise auf Effektmodifikationen festgestellt wurden. Der Interaktions-p-Wert war 0,125. Das ist genau ein Achtel. Wir haben in dem Frühbewertungsdossier genau acht Subgruppen präsentiert. Auch wenn man keinerlei Effekte in den Subgruppen erwarten würde und erwarten würde, dass Vargatef konsistent in allen Subgruppen gleich wirken würde, würde man bei acht durchgeführten Subgruppen eben genau das erwarten, dass man einen Interaktions-p-Wert sieht, der $< 0,125$, also ein Achtel, ist.

- Bei einer Gesamtschau über die Subgruppen sind wir der Meinung, dass man einen konsistenten Effekt sieht und in der Gesamtpopulation der Adenokarzinompatienten einen Überlebensvorteil gezeigt hat. Auf einen möglichen Zufallsfund deutet auch hin, dass wir bei weiteren Wirksamkeitsendpunkten für Vargatef einen signifikanten Vorteil zeigen konnten. Das eine war das PFS, das andere waren die klinisch relevanten Verbesserungen der Lebensqualität und Symptomatik. Dort haben wir auch konsistente Effekte für Patienten mit und ohne Hirnmetastasen gesehen. Insbesondere bei der Verbesserung der Lebensqualität anhand des globalen Gesundheitsstatus und der kognitiven Funktion haben wir signifikante Verbesserungen gesehen, wo wir einen Zusatznutzen für Vargatef sehen. Das war konsistent in der Gesamtpopulation, bei Patienten mit und ohne Hirnmetastasen.
- Dabei ist zu beachten, dass bei diesen Analysen geschaut wurde, ob im Mittel über den Studienverlauf eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert der Studie erreicht wurde. Das heißt, ein Patient, der kürzer in der Studie ist, ging vielleicht mit zwei Fragebögen in die Analyse ein. Ein Patient, der länger in der Studie war, gegebenenfalls mit fünf. Das heißt, die unterschiedliche Beobachtungsdauer wurde berücksichtigt. Wenn man sich überlegt, dass wir hier generell eine progrediente Erkrankung haben, dann würde man auf lange Sicht eine Verschlechterung der Lebensqualität über die Zeit erwarten. Das heißt, wenn wir die Patienten länger beobachten, ist es sogar eher schwerer, eine Verbesserung der Lebensqualität zu sehen. Das heißt, aus unserer Sicht sind die Analysen sogar konservativ, weil wir im Vargatef-Arm eine längere Beobachtungsdauer hatten. Trotzdem konnten wir bei diesen zwei Endpunkten, im globalen Gesundheitsstatus und in der kognitiven Funktion, Vorteile zeigen, die aus unserer Sicht ein Zusatznutzen für Vargatef sind. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Voß. Das war es als Einleitung? – Dann Blick in die Runde: Fragen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank für die Einleitung. Ich würde gerne zunächst auf den Punkt der Subgruppenbildung bezüglich Hirnmetastasen kommen und da die beiden Punkte Methodik und medizinische Rationale trennen.

- Zunächst zur Methodik. Das Entscheidende für die unterschiedlichen Aussagen zu den Subgruppen ist nicht die Betrachtung des Effekts in der Subgruppe selbst mit dem zugehörigen Konfidenzintervall, sondern das Entscheidende ist zunächst erst einmal die Frage – das ist das übliche Vorgehen bei Subgruppenanalysen –, ob ein Interaktionstest positiv ausfällt oder nicht. Das, was Sie eben gesagt haben, Herr Voß, dass man in acht solchen Fällen in dieser Konstellation rein zufällig schon ein Ergebnis sehen würde, ist nicht richtig. Der Interaktionstest hat eine nur sehr geringe Power. Ich vermute, dass Sie das wissen. In einer Situation, gerade wie sie hier gegeben ist, mit einem Verhältnis von circa 8 versus 92 Prozent der Patienten, haben Sie eine noch viel geringere Power, um überhaupt einen Interaktionstest positiv anschlagen zu sehen. Das heißt, die Tatsache, dass Sie hier eine kleine Gruppe mit einer großen Imbalance der Gruppengröße haben und trotzdem der Interaktionstest positiv ist, ist sogar eher ein Signal dafür, dass hier tatsächlich eine Interaktion vorliegt. Die Interaktion ist auch qualitativ, weil die Effekte auf unterschiedlichen Seiten liegen, im einen Fall eher positiv im anderen Fall eher negativ. Das heißt, rein methodisch gibt es überhaupt keinen Grund, zu sagen: Die Gruppe ist klein, und deswegen ist das ein irrelevanter Befund. Das ist nicht richtig. Es gibt Beispiele sogar in dieser Indikation. Bei Afatinib gab es eine ähnliche Gruppengröße mit der Mutation. Selbstverständlich war das eine relevante Interaktion, selbstverständlich ist die im Beschluss des G-BA auch abgebildet worden.

- Davon abtrennen muss man die medizinische Rationale. Das kann man diskutieren. Nur stellt sich für mich die Frage: Wir haben ja nicht die individuellen Patientendaten. Das heißt, wir haben nicht die Subgruppenanalyse erfunden. Diese Subgruppenanalyse ist vielmehr aus einer Studienplanung hervorgegangen, die Sie vorgenommen haben. Sie hatten vorab – das haben Sie erwähnt, Frau Gann – ein Stratifizierungsmerkmal. Sie haben aber auch geplant, Subgruppenanalysen nach diesen Stratifizierungsmerkmalen durchzuführen. Die haben Sie auch entsprechend vorgelegt. Das werden Sie nicht aus Spaß gemacht haben. Was war Ihre Rationale bei der Studienplanung, eine Subgruppenanalyse für Patienten mit und ohne Hirnmetastasen vorzulegen?
- Vielleicht nochmals, um die Ergebnisse zu betrachten: Was Sie hier sehen, ist, dass Sie in der Vergleichsgruppe unabhängig von den Hirnmetastasen ein medianes Überleben sehen, bei aller Vorsicht aufgrund der Gruppengrößen, von etwa 10 bis 11 Monaten, dass Sie aber erhebliche Unterschiede im medianen Überleben unter Nintedanib sehen. Der Effektunterschied, den Sie innerhalb der Studie sehen, ist durch unterschiedliche Auswirkung von Nintedanib bedingt. Sie sehen unter Nintedanib bei Patienten mit Hirnmetastasen ein medianes Überleben von gut 6 Monaten, und Sie sehen unter Nintedanib in dem Arm der Patienten ohne Hirnmetastasen ein Überleben von 13 Monaten. Sie haben also den Faktor 2, bei aller Vorsicht. Es ist mir schon klar, dass man hier methodische Vorsicht walten lassen muss. Nur sehen Sie in der Vergleichsgruppe eigentlich keinen wesentlichen Unterschied bei Patienten mit und ohne Hirnmetastasen. Aber Sie sehen diesen erheblichen, deutlichen Unterschied bei Patienten mit Nintedanib.
- Es ist auch nicht so, Herr Voß, wie Sie eben gesagt haben, es würde sich nirgendwo anders bei Wirksamkeitsendpunkten zeigen. Richtig ist, diese Effektmodifikation zeigt sich nicht bei Wirksamkeitsendpunkten, wo Nintedanib einen Vorteil hat, es zeigt sich aber sehr wohl bei Symptomen, die Sie erhoben haben, Übelkeit, Erbrechen und Appetitverlust, ein Nachteil für Patienten mit Hirnmetastasen und eben nicht für Patienten ohne Hirnmetastasen. Das heißt, Sie haben nicht nur einen singulären Befund in einem Endpunkt, sondern Sie haben Befunde über mehrere Endpunkte. Insofern halten wir es zunächst erst einmal – deswegen haben wir die Bewertung auch so geschrieben – für sachgerecht – wie gesagt, die Gruppengröße ist überhaupt kein Argument dafür, im Gegenteil –, diese Unterscheidung nach Hirnmetastasen vorzunehmen.
- Ich schlage vor, zunächst diesen Punkt zu diskutieren, weil der Punkt Responderanalysen separat sinnvoller zu diskutieren ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Voß, bitte.

Herr Dr. Voß (Boehringer): Ich würde mit den statistischen Themen anfangen und zum medizinischen Hintergrund an Frau Gann übergeben.

- Ich stimme dem voll und ganz zu, dass der Interaktionstest eine geringe Power hat. Ich komme aus der Sicht vom Typ-1-Fehler, von falsch positiven Befunden. Das ist bei dieser kleinen Fallzahl schwer zu beurteilen. Ich sehe auch, dass es für Sie – für alle – eine Herausforderung ist, bei diesen Subgruppenanalysen über viele Endpunkte das Ganze zu bewerten. Richtig ist trotzdem, dass man auch bei keinerlei Subgruppeneffekten durch reinen Zufall das beobachten würde. Also ist das, was ich gesagt habe, nicht falsch. Es kommt darauf an, von welcher Seite man draufschaut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, Sie schauen von der anderen Seite drauf.

Herr Dr. Kaiser: Wenn Sie dieses Argument heranziehen, müssen Sie sich fragen, ob Sie überhaupt in einem der hier berichteten Endpunkte von einem nachgewiesenen statistischen Unterschied zugunsten von Nintedanib ausgehen können. Denn dieses Multiplizitätsproblem haben Sie natürlich sofort bei dem ersten Endpunkt. Das war nicht der primäre Endpunkt, der geplant war, das Gesamtüberleben, sondern der primäre Endpunkt war das PFS. Jetzt können Sie sich natürlich fragen: Haben Sie überhaupt einen unter den von Ihnen angegebenen Multiplizitätsproblemen nachgewiesenen statistisch signifikanten Unterschied zu dem Gesamtüberleben, haben Sie das auch bei Symptomen etc.? Mit diesem Problem gehen Sie grundsätzlich in einer solchen Bewertung um.

- Ich glaube, man muss ein bisschen aufpassen mit diesem Argument. Man kann es nicht nur für die Dinge heranziehen, die für das eigene Präparat negativ sind, und für die Dinge, die für das eigene Präparat positiv sind, ignorieren. Eines von beidem kann man nur machen, entweder multipliziert das ein Problem, dann werden Sie aber in der frühen Nutzenbewertung an vielen Stellen keine Aussage treffen können, oder man muss mit dem Multiplizitätsproblem umgehen. Zum Umgang an dieser Stelle einfach der Hinweis: Der Interaktionstest hat eine sehr geringe Power, der Typ-1-Fehler ist also ein seltenes Phänomen. Insbesondere ist er ein seltenes Phänomen in der Situation der imbalancierten Gruppen von circa 10 versus circa 90 Prozent. Da ist die Power des Interaktionstests noch einmal viel geringer. Mein entscheidender Punkt an dieser Stelle ist, dass das Argument, die Gruppe ist klein, kein methodisch vernünftiges Argument ist, sondern im Gegenteil eher dazu führt, dass der Test eine geringe Power hat und, wenn er anschlägt, das sogar ein stärkeres Signal ist. Das ist mein Punkt, den ich an dieser Stelle bringen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Voß, dazu noch einmal.

Herr Dr. Voß (Boehringer): Ich glaube, meine Kollegin Frau Gann wollte dazu aus medizinischer Sicht etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist mir egal. Wer möchte?

Herr Dr. Voß (Boehringer): Ich wollte nur noch sagen: Ich verstehe, das Multiplizitätsproblem existiert hier; nur, bei den anderen Endpunkten gleicht es sich im Mittel aus. Bei den Interaktionstests kann es in die eine oder andere Richtung ausgehen. Bei den Interaktionstests wird die Subgruppe geteilt. Das ist meine Sicht der Dinge. Aber ich würde an Frau Gann weiterleiten, die die medizinischen Sachen machen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gann.

Frau Dr. Gann (Boehringer): Ich würde gerne auf das von Ihnen angesprochene Thema mit Übelkeit und Erbrechen eingehen. Übelkeit und Erbrechen ist ein Symptom von Patienten mit Hirnmetastasen. Durch den erhöhten Hirndruck leiden diese Patienten an Übelkeit und Erbrechen, und damit verschleiert sich hier ein wenig die Nebenwirkung, die wir durch Nintedanib/Vargatef in jedem Fall sehen. Zur Symptomatik durch die Hirnmetastasen: Initial war das eine Überlegung, weswegen wir, wie eingangs schon erwähnt, die Hirnmetastasen, das Vorhandensein oder Fehlen, als Stratifikationsfaktor aufgenommen haben, um eine Gleichverteilung in beiden Armen zu haben, weil wir das versuchen wollten zu differenzieren. Aber natürlich lässt sich beim einzelnen Patienten mit einer Hirnmetastase schwer auseinanderdividieren: Ist das jetzt die Hirnmetastase, die in irgendeiner Form problematisch wird, oder ist es

die Nebenwirkung von Nintedanib? Insofern hier der Versuch, das in den Armen zumindest gleichzuveteilern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben uns intensiv mit dem Thema der Hirnmetastasen beschäftigt. Es wurde eben schon gesagt, es gibt eine biologische Rationale, es gibt – darauf will ich hinaus – eine historische Rationale. Als Bevacizumab aus einer ähnlichen Klasse auf den Markt kam, gab es damals ein Blutungsproblem und eine Diskussion dazu. Es gab die Diskussion, ob bestimmte Tumore bei der Lunge, Plattenepithelkarzinom, eher bluten, und es gab anfänglich die Idee, ob es potenziell mehr Hirnblutungen gab. Bei Zulassung von Bevacizumab gab es noch einen Hinweis darauf, dass es so ist. Das ist später von der EMA zurückgenommen worden, als in einer großen Metaanalyse herauskam, dass das Risiko für Blutungen sehr gering war. Damals haben nur 7 von über 500 Patienten geblutet. Das heißt, wir sind hoch sensitiv, wenn eine solche Analyse vom IQWiG kam, und dachten, ob vielleicht wieder etwas da ist, was wie ein Substanzklasseneffekt aussehen könnte. Das ist bei Bevacizumab herausgenommen; ich glaube, dass es nicht mehr da ist. Aber ich glaube, das ist der Grund, warum wir so auf dieses Thema angesprungen sind und es so empfindlich angeschaut haben. Wir denken nach Durchsicht der Daten inzwischen auch, dass die Gruppen sehr klein sind. Ganz konkret ist es so, dass in der behandelten Gruppe 26 Patienten waren. Davon sind 24 Patienten verstorben gewesen, 2 lebten noch. In der Placebogruppe lebten noch 5. Es sind also 3 Patienten, die den gesamten Unterschied machen. Das finden wir zu dünn, um daraus eine Ableitung zu machen.

- Das letzte Argument hatten Sie gerade schon gebracht. Übelkeit und Erbrechen sind ein typisches Zeichen von Hirnmetastasen. Progrediente Hirnmetastasen machen Hirndruck, Patienten fallen auf durch Übelkeit und Erbrechen. Deswegen ist es kein unabhängiges Zeichen.
- Wir denken, dass man das beobachten muss. Wir finden, dass es zu dünn ist, wegen der kleinen Unterschiede, um daraus einen signifikanten Unterschied zu berechnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, dazu.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte nur zum letzten Punkt antworten. Wenn Sie sich die Daten anschauen, dann sehen Sie, dass in der Vergleichsgruppe die Rate der Patienten mit Übelkeit und Erbrechen und Appetitlosigkeit sowohl bei den Patienten mit als auch bei den Patienten ohne Hirnmetastasen um 50 Prozent liegt, bei den Patienten ohne Hirnmetastasen sogar noch ein wenig höher als bei den Patienten mit Hirnmetastasen, dass der Unterschied, den wir hier sehen, zuungunsten von Nintedanib alleine durch einen Anstieg von Übelkeit und Erbrechen und einen Anstieg von Appetitlosigkeit unter Nintedanib bedingt ist. Wenn Ihr Argument so stimmen würde, das sei ein Symptom von Hirnmetastasen, würden Sie auch in der Vergleichsgruppe erheblich geringere Raten für die Patienten ohne Hirnmetastasen sehen. Das ist durch die Daten nicht gestützt, auch wenn es in der Theorie sinnvoll sein mag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Bitte schön, Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Das Thema, zu dem ich eigentlich fragen wollte, hat Herr Professor Wörmann schon beantwortet, nämlich wie häufig Hirndruck bei ZNS-Metastasen, bei diesem Patientenkollektiv auftritt. Denn mir kam der gleiche Gedanke, dass das möglicherweise

sowohl ein Safety-Parameter als auch ein Parameter für mangelnde Wirksamkeit ist. Jetzt habe ich das so verstanden, dass es in dem Patientenkollektiv so auftritt. Es muss ja nicht sein, auch wenn es theoretisch kann, dass Hirndrucksymptomatik durch ZNS-Metastasen viel eher auftritt.

- Die zweite Frage. Es ist richtig, was Sie gesagt haben, Herr Kaiser, dass da ein Unterschied ist. Die Hirndrucksymptomatik ist nicht gleichmäßig verteilt – das haben Sie eben praktisch gesagt –, sondern sie tritt stärker auf, wenn ich das richtig verstanden habe, im Nintedanib-Arm und im anderen nicht. Insofern dürfte es nicht nur ein Symptom der Grundkrankheit sein. Ich kann das jetzt nicht so ganz zusammenbringen. Es darf keine Doppelbewertung geben. Wir haben eine relativ kleine Gruppe. Wir haben eine Effekturnkehr bei den Patienten mit ZNS-Metastasierung, aber das Konfidenzintervall geht über die 1 hinaus. Das haben Sie nicht als Nachteil bewertet. Dann ist die Frage: Gibt es zusätzliche Nachteile, wo man sagen kann, es gibt einen Schaden? Da haben Sie insbesondere Übelkeit und Erbrechen neben Diarrhö genannt, die sowieso bei allen auftritt. Mein Gedanke war eigentlich bei dieser Frage an Professor Wörmann: Haben wir eine Doppelerfassung? Zählen wir etwas, was möglicherweise in dieser Gruppe – ob es ein systematischer Effekt bei den ZNS-Metastasen ist oder nicht, darüber herrscht keine Einigkeit; dazu will ich jetzt nichts sagen – eben doch eine Effekturnkehr war, die möglicherweise zu verstärkter Hirndrucksymptomatik geführt hat? Das ist sozusagen die Frage, die sich mir stellt.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich das weitergeben? Ich glaube, dass Herr Reck dazu etwas sagen sollte. Von meiner Seite aus ist das ein überlappender Effekt. Aber Herr Reck kennt die Patienten noch besser.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Reck.

Herr Dr. Reck (LungenClinic Grosshansdorf): Ich habe mir die Daten sehr genau angesehen. Letztendlich habe ich diese Überlappung bei den Patienten nicht gesehen. Wir haben uns das sehr genau angeschaut. Letztendlich kann ich das so nicht bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Zum Teil sind meine Fragen schon beantwortet worden. Herr Reck, vielleicht noch einmal an Sie, zur Größe der Hirnmetastasen. Es ist vielleicht so ein bisschen das Problem, dass zu Beginn einer Therapie mit diesem Medikament die Hirnmetastasen etwas schneller größer werden, weil da die Angiogenese im Gehirn anders abläuft, als wir uns das im Allgemeinen vorstellen. Ist im Follow-up die Hirnmetastasenengröße bestimmt worden, oder war die Lokalisation eine andere, dass die eine größere Hirndrucksymptomatik gemacht hat? Bei dieser kleinen Gruppe können vier oder fünf Fälle plötzlich ein ganz anderes Problem darstellen. Ist das unter diesem Aspekt betrachtet worden?

Herr Dr. Reck (LungenClinic Grosshansdorf): Es ist so, dass der primäre Endpunkt der Studie die Dauer des progressionsfreien Überlebens war. Das heißt, die Tumorlokalisationen sind sehr genau betrachtet worden bei Einschluss in die Studie und im Follow-up, das heißt, unter der Therapie wurden, wenn Hirnmetastasen nachweisbar waren, auch diese Hirnmetastasen evaluiert. Das, was man gesehen hat, war keinesfalls eine firmierte Rate an

Progression unter der Therapie mit Nintedanib, im Gegenteil. Wir haben, gerade was die Tumorstabilisierung angeht, einen positiven Effekt unter der Therapie mit Nintedanib gesehen. Es war auch so, dass sowieso nur Patienten mit zu Anfang asymptomatischen ZNS-Metastasen in diese Studie aufgenommen werden konnten. Dass also quasi eine Vergrößerung der Hirnmetastasen oder ein komplikationsträchtiger Effekt unter der Therapie mit Nintedanib beobachtet wurde, das kann ich nicht bestätigen. Das wurde durch das Design der Studie und das Schema der Responseerhebung komplett ausgeschlossen.

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

Frau van Bömmel-Wegmann: Ich habe eine Frage zu der Subgruppeneinteilung nach Zeit seit Beginn der Erstlinientherapie. Das haben wir in der Nutzenbewertung gar nicht weiter betrachtet gesehen. Ich habe vor allem an die Fachgesellschaften die Frage, inwiefern diese Einteilung Sinn macht, inwiefern eine stärkere Betrachtung im Hinblick auf die Zeit seit Beginn der Erstlinientherapie Sinn macht, wie Sie das sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Da haben wir uns untereinander gestritten. Vielleicht hat Herr Reck eine andere Meinung. Das diskutiere ich auch gerne aus. Der Hintergrund ist der, dass wir in dieser Entität seit Jahren kein neues Medikament haben, das wirksam ist. Wir würden besonders gerne ein aufwendiges Medikament, auch wenn es gewisse Nebenwirkungen hat, den Patienten geben, die besonders davon profitieren. Wenn man zum Beispiel sagen könnte, die, die eine kurze Erstremission haben, profitieren besonders, wäre das schon sehr attraktiv, während man das einer anderen Gruppe vielleicht nicht oder später geben würde.

- Ich finde diese 9 Monate schwierig, weil sie zwar mit demselben Präparat, aber mit einer in einer anderen Studie erhobenen Grenze umgesetzt wurden, von LUME-Lung 2 auf die LUME-Lung-1-Studie. In keiner anderen Unterabteilung beim Lungenkarzinom machen wir das so. Diese 9 Monate sind nicht bei Pemetrexed, bei keinem Chemotherapeutikum, bei sonst keiner Substanz üblich. Deswegen finden wir es ganz schwierig, sozusagen eine eigene Regel für ein Medikament zu erstellen, selbst wenn es aus einem übergeordneten Gesichtspunkt so ist. Deswegen haben wir das kritisiert und würden eher denken, dass man das nicht machen sollte. Wir finden es am Ende ganz schwierig, einem Patienten, der vielleicht 9,1 Monate gebraucht hat, zu sagen: Bei dir bringt es nichts, und zu dem, der 8,9 Monate gebraucht hat: Bei dir bringt es etwas. Das ist wie mit den Altersgrenzen. Das finden wir ganz problematisch. Ich habe aber erkannt – wir haben es auch mit dem Oberarzt von Herrn Reck intensiv diskutiert –, dass es dazu legitim eine andere Meinung als unsere gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich schmunzle über die legitime andere Meinung. Heute haben wir sehr schöne Dinge hier. Das ist recht unterhaltsam. – Herr Kaiser, bitte schön.

Herr Dr. Kaiser: Um die Überlegung von Herrn Wörmann zu stützen und zu beschreiben, warum wir die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nicht herangezogen haben. Dieses Kriterium war in der Studie nicht vorab definiert. Das heißt, wenn man jetzt mit einer Analyse herangeht und diesen Trennwert vorher nicht definiert hat, sondern sich jetzt einen Trennwert wählt, stehen wir als eine bewertende Institution vor der Situation, dass der Trennwert aus diesem oder jenem Grund gewählt worden sein könnte. Das heißt, man kann – ich will das keinem unterstellen, aber es ist natürlich grundsätzlich eine Überlegung – fragen: Ist eine

solche Analyse verzerrungsanfällig oder nicht, wenn Sie einen solchen kategoriellen Trennwert haben mit < 9 Monate? Sie hätten genauso gut < 6 oder < 12 Monate nehmen können, je nachdem, wie das Ergebnis ist. Das ist für uns ein Grund, dass dieses Ergebnis so verzerrungsanfällig ist. Wir haben kein Problem mit nachträglich durchgeführten Analysen zum Beispiel beim Geschlecht. Es ist klar, es ist egal, ob man das vorher oder hinterher definiert, bei der Frage: Ist das verzerrungsanfällig oder nicht mit dem Trennwert, den Sie gebildet haben? Deswegen ist das für uns so verzerrungsanfällig, dass wir diese Analysen nicht für aussagekräftig halten, ganz unabhängig von den inhaltlichen Gesichtspunkten von Herrn Wörmann, die ich nachvollziehen kann.

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

Frau Dr. Drechsler (Boehringer): Frau Müller, ich wollte auf Ihre Frage von vorhin kurz eingehen, weil Sie eine Doppelerfassung angedeutet haben. Schauen wir uns die Patientengruppen mit und ohne Hirnmetastasen an. Erstens ist es so, dass wir beim Gesamtüberleben nur einen Hinweis auf Interaktion haben. Herr Kaiser hatte gesagt, es sei ein positiver Interaktionstest. Aber es ist ein nicht signifikanter Interaktionstest, das heißt, die Interaktion liegt zwischen 0,05 und 0,2. – Das ist der erste Punkt.

- Der zweite Punkt ist, dass wir einen Beleg auf Interaktion sehen. Das hat Herr Kaiser auch schon angedeutet: Übelkeit und Erbrechen und Appetitverlust. Das ist aber nur bei den Symptomendpunkten, die über die Fragebögen erhoben worden sind. In den Nebenwirkungskategorien, die wir im Dossier auch dargestellt haben, haben wir keinerlei Hinweise, dass wir hier signifikante Effekte haben. – Das ist der eine Punkt.
- Wenn man sich die negativen Effekte über die Symptom- und Lebensqualitätsbögen anschaut, Übelkeit, Erbrechen und Appetitverlust, dann ist es für uns auch ganz wichtig, dass man die positiven Aspekte, die Responderanalyse, die wir schon mehrfach erwähnt haben, berücksichtigt, weil wir hier signifikante positive Effekte haben, unabhängig davon, ob die Patienten Hirnmetastasen haben oder nicht, bei Schmerzen allgemein, bei der kognitiven Funktion, also bei der Lebensqualität und auch beim globalen Gesundheitsstatus. Damit sehen wir hier auch positive Effekte. – Das wollte ich auf Ihre Frage hin nur noch anmerken.

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

Frau Dr. Gann (Boehringer): Ich wollte gerne auf diese 9 Monate eingehen. Zunächst, denke ich, ist es ganz wichtig, festzuhalten, dass wir in der Gesamtpopulation von den Patienten mit Adenokarzinom-Histologie einen signifikanten Überlebensvorteil von 2,3 Monaten auf insgesamt 12,6 Monate sehen. Innerhalb dieser Gruppe scheinen die Patienten, die einen frühen Progress haben, einen besonders guten relativen Effekt zu haben. Die Patienten, die Herr Professor Wörmann ansprach, haben insgesamt eine schlechtere Prognose, je früher sie auf die Erstlinientherapie progredient werden. Wir haben hier gerade bei diesen Patienten einen relativ höheren Effekt von Vargatef gesehen, wenn es mit Docetaxel kombiniert wird. Der biologische Hintergrund hierfür mag sein, dass der Tumor von Patienten mit einem schnelleren Progress noch hypoxischer ist, mehr Sauerstoff braucht und deswegen empfindlicher auf die Reduktion der Neubildung von Blutgefäßen reagiert.

- Die 9 Monate – wenn ich das noch kurz ausführen darf – stammen aus der zweiten Studie, der LUME-Lung 2, die eine sehr ähnliche Studie gewesen ist, nur dass da der Kombinationspartner Pemetrexed gewesen ist. Wir hatten hier eine sehr genaue Analyse gefahren

und haben hier zunächst diesen Einfluss von Vargatef auf Patienten mit einem frühen Progress gesehen. Es sind relativ umfängliche statistische Analysen, die diesen Cut-off von 9 Monaten gezeigt haben. Ich gebe Ihnen völlig recht, dass das eine umfangreiche statistische Analyse war und dass es klinisch nicht ganz in das Bild passt, das wir bisher als frühen Progress sehen. Aber was hier wichtig ist, denke ich, ist, dass wir das als Kontinuum sehen. Das heißt, je schneller der Patient progredient wird, desto höher ist der relative Benefit, insbesondere – das ist eine explorative Analyse – die Patienten, die auf die Erstlinientherapie überhaupt nicht ansprechen, die auf die Erstlinientherapie refraktär sind, haben tatsächlich den besten relativen Effekt. Da verlängert sich das mediane Überleben von 6,3 auf 9,8 Monate. Das heißt, wir haben hier einen Überlebensvorteil im Median von 3,5 Monaten. Ich denke, das stützt auch das, was Sie sagen, dass man sich gerade für die Patienten freut, eine Therapiemöglichkeit zu haben. Das ist eine explorative Analyse; da haben Sie völlig recht. Es sind nicht diese 9 Monate. Wir hatten diesen Cut-off aus statistischen Überlegungen von LUME-Lung 2, aber wir sehen das Kontinuum: Je früher der Progress stattfindet, desto höher ist der relative Benefit.

- Abschließend noch ein Wort. In der REVEL-Studie zu Ramucirumab haben sich die Kollegen von Lilly das angeschaut und sehen tatsächlich auch einen höheren Benefit bei den Patienten, die innerhalb von 9 Monaten einen Progress haben. Somit sind diese Analysen mit einer anderen Substanz validiert, so wie wir das sehen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Dickgreber.

Herr Dr. Dickgreber (AIO): Herzlichen Dank. – Auch noch einmal zu dem Thema hinsichtlich des früheren Progresses aus unserer Sicht. Es ist ganz wesentlich, hier noch einmal festzustellen: Natürlich ist der Zeitpunkt 9 Monate – was machen wir mit denen, die 9,1 Monate haben, was Herr Professor Wörmann schon angesprochen hat? – etwas, was in der klinischen Praxis sicherlich nicht das Entscheidende ist. Das entscheidende Kriterium in der klinischen Praxis ist sicherlich, dass wir bei den früh progredienten Patienten – ob das jetzt 9,1 oder 8,9 Monate sind oder wo auch immer dieser Cut-off ist, ist an dieser Stelle egal – bislang tatsächlich nahezu keine vernünftige Option gehabt haben und hier wirklich ein Unmet Need besteht. Ich glaube, die wesentliche Aussage aus dieser Analyse ist, wir haben es tatsächlich mit einer neuen Therapiealternative zu tun, die hier in der Tat die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient profitiert, höher setzt als die Vergleichstherapie. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dickgreber. – Weitere Fragen? – Frau Wegmann, bitte.

Frau van Bömmel-Wegmann: Ich habe noch eine zweite Frage. In manchen Stellungnahmen wird beschrieben, dass der Vorteil des Präparates darin liegt, dass es unabhängig von genetischen Markern eingesetzt werden kann. Jetzt lässt sich dem EPAR entnehmen, dass EGFR-mutierte Patienten ein besseres Outcome zum Beispiel gegenüber dem Overall Survival haben. Könnte noch einmal darauf eingegangen werden, inwiefern sich diese Daten zeigen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Zuerst Frau Gann.

Frau Dr. Gann (Boehringer): Könnten Sie die Frage wiederholen?

Frau van Bömmel-Wegmann: Dem EPAR lässt sich entnehmen, dass EGFR-mutierte Patienten von der Therapie besser profitieren. Könnten Sie darauf nochmals eingehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Reck, Sie hatten sich gemeldet. Wollen Sie zuerst antworten?

Herr Dr. Reck (LungenClinic Grosshansdorf): Es ist so, dass in der LUME-Lung-1-Studie nicht serienmäßig der EGF-Rezeptor-Mutationsstatus bestimmt wurde. Wir gehen davon aus, dass aufgrund der Patientenmerkmale – das heißt, es waren überwiegend kaukasische Patienten, es waren überwiegend Patienten, die geraucht haben, es war ein hoher Anteil an Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom – die Rate an Patienten mit einer aktivierenden EGF-Rezeptor-Mutation weit unter 5 Prozent lag. Insofern ist es extrem schwierig, einen differenziellen Effekt auf Patienten mit einer EGF-Rezeptor-Mutation aus diesen Ergebnissen herauszulesen. Es ist das Besondere, dass wir hier gerade eine Population von Patienten abbilden, die eben keine Treibermutation hat, für die wir kein zielgerichtete Therapie haben und bei denen es extrem schwierig ist, überhaupt im vorbehandelten Stadium einen Therapieeffekt nachzuweisen.

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

Herr Dr. Dickgreber (AIO): Dazu noch einmal erklärend. Wir haben in den letzten zehn Jahren, wenn wir Fortschritte in der Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchiakarzinoms gemacht haben, das im Prinzip nur bei Patientengruppen gemacht, die über entsprechende genetische Besonderheiten verfügt haben. Es ist insofern hier die Besonderheit dieser Studie, dass wir eine viel breiter gefasste Gruppe haben, bei der es dieser Besonderheit nicht bedarf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wegmann, beantwortet das Ihre Frage? – Herr Müller.

Herr Müller: Ich komme zu den Hirnmetastasen zurück. Die DGP hat in Ihrer Stellungnahme geäußert, dass vor der Zweitlinienchemotherapie in der Versorgung gar nicht mehr regelhaft Schädel-MRTs gemacht werden. An die Kliniker: Wie ist die Kenntnis in dieser Therapiesituation, ob die Patienten Hirnmetastasen haben oder nicht? Das spielt bei der Bildung der Gruppe bei uns für den Beschluss auch eine Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Reck, dazu.

Herr Dr. Reck (LungenClinic Grosshansdorf): In der Praxis ist es so, dass bei Patienten, die nicht symptomatisch sind, das heißt, die keine Klinik haben, die in irgendeiner Form auf eine Hirnmetastasierung hinweist, keine regelmäßige Schädel-Diagnostik durchgeführt wird. Das ist etwas, was wir in unserer Leitlinie so verankert haben. Das heißt, nur wenn wir einen klinischen Hinweis auf eine symptomatische ZNS-Metastasierung haben, wird überhaupt eine entsprechende Diagnostik durchgeführt. Es sind im Prinzip weniger als 20 Prozent aller unserer Zweitlinienpatienten. Insofern wird es schon praktisch extrem schwierig, da eine entsprechende Subgruppe zu bilden, aus meiner klinischen Meinung heraus.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte eigentlich etwas anderes fragen. Ich habe aber eine kurze Rückfrage: Patienten mit symptomatischen ZNS-Metastasen wurden ja ausgeschlossen?

(Reck (LungenClinic Grosshansdorf): Das ist richtig, ja!)

- Andererseits heißt es jetzt, nur wenn man von den Symptomen her einen Hinweis auf ZNS-Metastasierung hat, macht man eine entsprechende Bildgebung, um das zu verifizieren. Jetzt frage ich mich: Was bleibt da übrig, wenn man die symptomatischen ausschließt, aber nur bei denen überhaupt eine Bildgebung macht, was sind die asymptomatischen Patienten mit ZNS-Metastasen? Sind das die, die vor der Erstlinientherapie eine entsprechende Bildgebung hatten und nicht symptomatisch sind? Ich bin jetzt ein bisschen verwirrt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich gehe davon aus, dass jenseits der Versorgungspraxis das hier dem Studiendesign geschuldet ist. Da hat man sauber abgegrenzt und randomisiert und hatte deshalb die Erkenntnisse, die man möglicherweise in der normalen Versorgungspraxis – wenn das, was Herr Reck gesagt hat, richtig ist, woran zu zweifeln ich zunächst keinen Anlass habe – nicht hat. – Herr Reck, Sie wollten antworten.

Herr Dr. Reck (LungenClinic Grosshansdorf): Es ist richtig, dass wir hier von zwei Realitäten ausgehen. Das eine ist die Realität der prospektiven Studie, wo dieser Status konsistent erfasst wird. Die Behandlungsrealität sieht anders aus. Es gibt im Grunde zwei Szenarien. Es gibt Patienten, die im Rahmen ihrer Karriere mit einer Gehirnmastasierung diagnostiziert werden. Die werden behandelt, die werden auch weiter kontrolliert, wenn sie in die Situation kommen, dass sie eine erneute Chemotherapie brauchen. Und es gibt Patienten, die im Laufe ihrer Karriere symptomatisch werden. Die werden auch entsprechend diagnostiziert. Daneben gibt es – das wissen wir aus epidemiologischen Studien – immer mehr Patienten, die wahrscheinlich asymptomatische ZNS-Metastasen haben, die wir niemals in unserer Behandlungs- oder Diagnostikrealität erfassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Daraus schließe ich, dass es – was Herr Müller auch schon gefragt hat – keine ganz klare Abgrenzung gibt, dass man sagt, man hat wirklich alle mit ZNS-Metastasen auf der einen Seite und alle ohne ZNS-Metastasen auf der anderen Seite.

(Reck (LungenClinic Grosshansdorf): Nein!)

- In der Gruppe ohne ZNS-Metastasierung, die in der Studie so genannt sind, sind möglicherweise Patienten mit asymptomatischen ZNS-Metastasen mit drin, die zu keinem Zeitpunkt symptomatisch wurden. Oder ist das immer noch falsch?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich will die Frage nicht beantworten, würde aber nach dem, was ich bisher verstanden habe, sagen, dass in der Studie alle getestet worden sind. Es kann keinen asymptomatischen Patienten gegeben haben, der als Patient ohne Hirnmetastase durchging, weil es nicht auf die Symptome ankam, sondern in der Studie eine Testung erfolgt.

(Frau Dr. Chr. Müller: Alles klar, dann ist das geklärt!)

- Ich will nichts vorwegnehmen. Sie nicken, Herr Reck, Herr Kaiser nickt aber nicht.

(Frau Dr. Chr. Müller: Eigentlich wollte ich etwas anderes fragen!)

Herr Dr. Kaiser: Ich nicke auch. Was die asymptomatischen Hirnmetastasen angeht, ist das nach meinem Verständnis der Studie richtig. Es wird getestet. Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen sind eingeschlossen worden. Dann kann man sich fragen: Kommen solche in der Realität überhaupt vor, weil es ohne Symptomatik keinen Test gibt? Ein anderer

Punkt ist natürlich trotzdem, dass diejenigen, die symptomatische Metastasen hatten, in der Studie gar nicht untersucht worden sind, wo man in dieser Studie natürlich ein Signal für die Patienten mit Hirnmetastasen sieht und nicht weiß, wie das eigentlich mit den Patienten ist, die auf symptomatische Hirnmetastasen getestet worden sind. Denn die Zulassung schließt diese Patienten ja nicht aus. Die Zulassung erlaubt die Behandlung mit Nintedanib auch bei Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu, bevor Frau Müller ihre eigentliche Frage stellen kann, Frau Gann.

Frau Dr. Gann (Boehringer): Die Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen werden in der Versorgungsrealität – ich denke, das ist das, worauf Professor Reck auch noch hinweisen möchte – zunächst gar nicht mit einer systemischen Chemotherapie behandelt, sondern sie werden zunächst, wenn sie symptomatisch sind, in aller Regel mit einer Ganzhirnbestrahlung versorgt, um die Symptomatik der Hirnmetastasen zu behandeln. Insofern würden diese Patienten einer systemischen Chemotherapie nicht zugeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, dazu.

Herr Dr. Kaiser: Das ist nachvollziehbar. Aber das sind natürlich genau die Patienten, die später in der Studie untersucht worden sind und die auch in Deutschland als Patienten mit Hirnmetastasen feststehen. Da stellt sich dann die Frage der Identifikation der Hirnmetastasen nicht mehr, weil sie aufgrund der Symptomatik vorher identifiziert worden sind. Also gibt es doch eine relevante Gruppe in Deutschland, die auch in der Studie abgebildet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Reck.

Herr Dr. Reck (LungenClinic Grosshansdorf): Im Grunde wollte ich nur den Punkt von Frau Dr. Gann bestätigen und habe nichts weiter hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann haben wir uns jetzt wechselseitig bestätigt. – Frau Müller, Ihre eigentliche Frage.

Frau Dr. Chr. Müller: Mir ist auf jeden Fall klar, wie es gelaufen ist. – Ich habe noch eine zweite Frage, aber nur, wenn zur ZNS-Metastasierung kein akuter Diskussionsbedarf mehr besteht, zu einem anderen Punkt. – Dann ziehe ich zurück, bis das zu Ende ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rodewyk, eine Frage dazu.

Herr Dr. Rodewyk: Bei der großen Anzahl von Patienten, wo Sie 40 Leute initial mit Hirnmetastasen gefunden haben, ist doch eine gewisse Wahrscheinlichkeit da, dass im Laufe der Studie ein gewisser Prozentsatz von Patienten wiederum Hirnmetastasen entwickelt hat. Sind die einmal unterschiedlich betrachtet worden, wie deren Verlauf bei Placebo und Verum war? Oder sind da weniger Hirnmetastasen aufgetreten bei denjenigen, die im Verum-Arm waren? Gibt es da eine Untersuchung? Denn bei 500 Patienten in jeder Gruppe wird eine gewisse Anzahl Hirnmetastasen bekommen haben sollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann? Wer darf? – Herr Voß muss.

Herr Dr. Voß (Boehringer): Ich kann dazu nur sagen, dass wir das nicht untersucht haben. Denn so wie die Daten erhoben wurden, war das schwer festzustellen. Es ist nicht immer gesammelt worden, wo der Progress stattgefunden hat und ob das eine Hirnmetastase war. Es ist nicht so leicht, das Ganze zu tun. Wir haben es bisher nicht gemacht.

Herr Dr. Reck (LungenClinic Grosshansdorf): Vielleicht noch eine kleine ergänzende Angabe. Das Problem ist, dass wir eine ZNS-Diagnostik in der Baseline, also zu Anfang, gemacht haben, aber nicht bei jedem Patienten im Follow-up. Wir haben nicht regelmäßig das Gehirn auch bei asymptomatischen Patienten untersucht. Insofern ist sicherlich der eine oder andere nicht erfasst worden mit einer progredienten möglicherweise asymptomatischen ZNS-Metastasierung. Es sind viele Fehlerquellen in dieser Betrachtung. Aber das ist ein sehr wichtiger Punkt, den wir jetzt in verschiedenen Projekten bearbeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, jetzt dritter Anlauf.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte auf den Punkt zurückgehen, der am Anfang auch angerissen wurde. Wir haben die verschiedenen Operationalisierungen der Lebensqualität. Welche sollte berücksichtigt werden, sollten beide berücksichtigt werden usw.? Ich weiß nicht, wer das beantworten will, ob Frau Dr. Gann oder Herr Dr. Voß. Sie haben zwei Operationalisierungen vorgenommen. Sie haben einmal die Zeit bis zur Verschlechterung berücksichtigt, die auch das IQWiG berücksichtigt hat, wo man keinen Unterschied gesehen hat, und Sie haben Responderanalysen vorgenommen, das heißt, Sie haben die Raten verglichen, und zwar vor dem Hintergrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern in beiden Armen. Die Patienten, die im Vergleichsarm waren, hatten früher Progress und wurden nicht so lange beobachtet, ungefähr ein Viertel kürzer, würde ich sagen, Pi mal Daumen. Jetzt ist die Frage a) Warum haben Sie zwei Operationalisierungen vorgenommen? Dort reklamieren Sie einen Vorteil. b) Sie haben sich praktisch die Raten angesehen. Das sind in diesem Fall naive Proportionen, also nicht adjustiert – bitte korrigieren Sie mich, wenn ich etwas Falsches sage – für die unterschiedlichen Behandlungsdauern. Auf der anderen Seite gibt es die Time-to-event-Analysen, also für die Zeit bis zur Verschlechterung, die ein bisschen etwas anderes sagen, wenn man unterschiedliche Behandlungsdauern hat. Vielleicht begründen Sie bitte, warum Sie beide Operationalisierungen vorgenommen haben und welche Sie für die geeignetere halten oder, wenn Sie beide für gleich geeignet halten, warum vor diesem Hintergrund. Denn das konnte ich nicht so ganz verstehen. Das IQWiG hat ein bisschen begründet, wie es das sieht. Jetzt würde ich das gerne von Ihrer Seite hören.

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

Herr Dr. Voß (Boehringer): Es gibt zwei Aspekte. Der Patient kommt in die Studie. Er kann sich einerseits in der Lebensqualität verbessern, andererseits verschlechtern. Die Analysen zur Zeit der Verschlechterung bilden eine Verschlechterung der Lebensqualität oder der Symptomatik ab. Man versucht auf der anderen Seite die Verbesserung abzubilden. Das heißt, es sind zwei unterschiedliche Betrachtungsweisen. Für uns sind beide relevant, weil sie, wie gesagt, unterschiedliche Sachen abbilden. – Ich hoffe, das war verständlich.

- Zur Sache mit den naiven Proportionen. Wir haben versucht, den unterschiedlichen Beobachtungsdauern Rechnung zu tragen, und haben deshalb geschaut: Über die Beobachtungszeit hat der Patient, gemittelt über alle seine Messungen, eine Verbesserung erreicht in

der Zeit, wo wir ihn beobachtet haben, und haben so die Beobachtungsdauer in die Definition, ob er überhaupt eine Verbesserung hatte, hereingenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Sie würden sagen, das ist zeitadjustiert, diese Raten, die Responderanalysen, aus Ihrer Sicht. – Das ist die eine Frage. Das haben Sie jetzt so dargestellt. – Gut, dann gibt es vielleicht gleich noch ein bisschen Diskussion darum.

- Das andere war: Sie haben gesagt, einmal Verbesserung, einmal Verschlechterung. Man hat normalerweise eine Annahme, in welche Richtung es geht. Da könnte man jetzt argumentieren. Aber es ist einmal eine Time-to-event-Analyse, und einmal sind es Raten. Man hätte zum Beispiel auch die Zeit bis zur Verbesserung messen können. Ganz ist mir das noch nicht klar geworden. Dann hätte man das gleiche Kriterium gehabt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Voß, bitte.

Herr Dr. Voß (Boehringer): Ich glaube, bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung sind wir uns mit dem IQWiG einig, dass es die relevante Analyse ist. Denn es ist das, was man gut machen kann, man hat einen Zeitpunkt, zu dem sich der Patient verschlechtert, und kann in den Behandlungsarmen vergleichen, ob diese Verschlechterung früher eingetreten ist. Bei einer Verbesserung sind solche Analysen aufgrund der Datenstruktur nicht zwingend passend, weil nicht jeder Patient eine Verbesserung erreicht. Eine Verschlechterung – auch den Tod kann man als Verschlechterung ansehen – wird irgendwann erreicht. Bei der Verbesserung geht das nicht. Deshalb sind wir auf die Analyse der Verbesserungen gegangen, wie viele im Mittel eine Verbesserung erreicht haben, als Responderanalyse. Bei gleichen Beobachtungszeiten ist das auf alle Fälle akzeptiert. Wir haben über die Mittelung über diesen Zeitraum den unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den zwei Armen Rechnung getragen. So wurde es in früheren Verfahren schon akzeptiert. Deshalb denken wir zu Recht, dass es eine adäquate Methode ist, die Verbesserung zu erfassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Voß. – Herr Dr. Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Zunächst einmal zu dem Punkt Responderanalysen, weil das in der Stellungnahme als Gegengewicht gegen die Analyse Zeit bis zur Verschlechterung dargestellt wird. Das ist falsch. Auch die Zeit bis zur Verschlechterung ist eine Responderanalyse, bei der nur die unterschiedlichen Beobachtungsdauern methodisch berücksichtigt werden. Das heißt, die Raten, die Sie mit den Responderanalysen für die Verbesserung gemacht haben, sind eine Responderanalyse ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern. – Das einfach nur, damit das für alle klar ist. Wir haben nicht auf der einen Seite Responderanalysen und auf der anderen Seite andere Analysen.

- Es ist überhaupt nicht einzusehen, dass Sie weder im Dossier noch in den Stellungnahmen jetzt, wo wir in unserer Bewertung darauf hingewiesen haben, für die Zeit bis zur Verbesserung die unterschiedlichen Beobachtungsdauern berücksichtigt haben. Es ist völlig normal, dass Sie in einer Studie ein Mischkollektiv einschließen, wo sich teilweise Patienten, wodurch auch immer, durch den Studieneinschluss, durch die Betreuung in der Studie, was auch immer, verbessern. Das heißt, die grundsätzliche Aussage: Keiner kann sich verbessern, deswegen ist bereits mit den naiven Raten die Zeit bis zur Verbesserung eine zeitadjustierte Analyse, ist nicht haltbar. Es wäre Ihnen auch möglich gewesen, Sie hätten mit

diesen Daten einfach eine Überlebenszeitanalyse machen können. Sie haben gerade darauf hingewiesen, es gibt auch Verschlechterung zum Beispiel durch Versterben. Das zensiert man. Das ist eine ganz normale Analyse, die man durchführt. Es sind zensierte Ereignisse, die Sie hier durchführen. Sie liegen zum Zeitpunkt der medianen Beobachtungsdauer für diese Endpunkte erst bei einer Versterbensrate von unter 20 Prozent. Das heißt, Sie haben an dieser Stelle keinen zu sehr verzerrenden Faktor. Es ist also nicht einzusehen, dass Sie das nicht gemacht haben. Es ist auch so, dass Sie das für manche Endpunkte durchgeführt haben, obwohl das in Ihrer Studie überhaupt nicht vorgesehen war. Sie haben die Überlebenszeitanalysen nämlich für die unerwünschten Ereignisse durchgeführt, nachvollziehbar, richtig. Nur, wenn Sie das nicht gemacht hätten, weil es nicht vorgesehen war, dann hätten Sie einen statistisch signifikanten Nachteil bei Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse. Man kann also wiederum nicht auf der einen Seite dort, wo es für das Präparat vermeintlich positiv ist, die methodischen Dinge nicht beachten, und dort, wo es negativ ist, die methodischen Dinge beachten und damit einen möglichen Nachteil – Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, übrigens auch noch bei dem Symptom Fatigue, Zeit bis zur Verschlechterung wäre auch ein statistisch signifikanter Nachteil für Nintedanib – nicht beachten. Sie hätten das machen können. Die Daten liegen Ihnen vor. Sie haben es für die unerwünschten Ereignisse gemacht. Sie haben es nur für die Verbesserung nicht gemacht. Das muss man beachten.

- Ich wollte noch einen Punkt, der hiermit zusammenpasst, zu Frau Drechsler sagen. Es ist richtig, Sie haben eben gesagt, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit bildet sich bei den einzelnen unerwünschten Ereignissen nicht ab. Das ist natürlich eine ganz andere Art der Erfassung, muss man sagen. Wenn Sie dieses Argument fortführen, zählt Ihr Argument, Sie würden einen Vorteil bezüglich Schmerzen sehen, natürlich auch nicht; denn das sehen Sie auch nicht in den unerwünschten Ereignissen. Aber noch einmal: Das sind so unspezifische Erfassungen in den unerwünschten Ereignissen mit der Zuordnung einmal zu dieser Pt, einmal zu jener Pt, dass Sie mit dieser Erfassung in der Ebene der unerwünschten Ereignisse in einer Situation, wo Sie zielgerichtete Symptome mit einem Fragebogen erfassen, eine deutlich schlechtere Aussagekraft haben. Man sollte das nicht als Gegenargument gegen diese Symptome nehmen. Wie gesagt, das holt Sie bei den Schmerzen wieder ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Reck.

Herr Dr. Reck (LungenClinic Grosshansdorf): Ich wollte ganz kurz auf das Patientenkollektiv zu sprechen kommen. Ich glaube, das ist wichtig, wenn es um die ganze symptomatische Ebene geht. Ich bin kein Statistiker. Rein von der medizinischen Seite her ist es so: Das sind vorbehandelte Patienten mit einem Lungenkarzinom. Das heißt, wir sehen einen relativ stabilen Zustand. Das, was uns klinisch tatsächlich interessiert, ist wirklich, die Patienten so lange stabil zu halten wie möglich. Wir werden keine wesentliche Verbesserung in diesem Kollektiv verzeichnen können. Es geht mehr darum, die Zeit der Stabilisierung zu verlängern. Insofern sind Aspekte wie Zeit bis zur Verschlechterung von bestimmten Symptomen für uns die klinisch maßgeblichen Symptome, die auch eine Rolle spielen. Eine Verbesserung – das haben wir in vielen Studien gesehen – in diesem unselektionierten Kollektiv ist extrem selten. Das ist anders zum Beispiel bei Patienten mit einer EGF-Rezeptor-Mutation. Da haben wir eine komplett andere Population. Da haben wir eine Ansprechrate von 80 Prozent. Da sehen wir das wesentlich häufiger. Es ist ein ganz anderes Kollektiv von Patienten, das wir hier in dieser Studie betrachten.

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

Herr Dr. Rasch (vfa): Ganz grundsätzlich kann ich dem zustimmen, dass gerade bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern Time-to-event-Analysen interessant sind und vielleicht auch die geeignetere Auswertungsmethodik darstellen können. Man muss aber auch eines sagen. Herr Kaiser, Sie haben gerade gesagt, man müsste sich beide Effektrichtungen anschauen, Verschlechterung und Verbesserung. In der Bewertung selbst tendieren Sie für die Operationalisierung Zeit bis zur Verschlechterung, weil Sie sagen, dass für diese Patientengruppe eher von einer Verschlechterung auszugehen ist als von einer Verbesserung. Deswegen schauen Sie sich die Responderanalysen hinsichtlich der Verbesserungsraten nicht an. Da sehe ich einen gewissen Widerspruch zu dem, was Sie gerade gesagt haben.

- Das Zweite ist, es ist auch eine gewisse Inkonsistenz in dem Verfahren und in diesem Sinne auch schlecht zu antizipieren. Denn gerade in einer ähnlichen Fallkonstellation in einem anderen Verfahren, zu Crizotinib, wurde genau diese Auswertung, Responderanalyse bei Verschlechterungsraten, seitens des IQWiG im Addendum akzeptiert. Insofern wäre es, glaube ich, sinnvoll, in der Zukunft bei der Dossiererstellung zu wissen, welche Auswertungen grundsätzlich akzeptiert werden und welche nicht.

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

Herr Dr. Kaiser: Wichtig ist hierbei, zu beachten, dass das Argument nicht alleine ist, dass der Verlauf eher in die Richtung Verschlechterung geht, sondern dass wir es zusätzlich mit unterschiedlichen Beobachtungsdauern zu tun haben. In einer Situation, wo wir für ausgewählte Endpunkte – noch einmal: das betrifft nicht nur die Vorabplanung Zeit bis zur Verschlechterung, sondern auch die unerwünschten Ereignisse – vom Hersteller eine beobachtungsdaueradjustierte Analyse vorgelegt bekommen, ist die Betrachtung der Analysen, die für das Präparat nur Vorteile generieren, ohne die Beobachtungsdauern zu adjustieren, sehr verzerrungsanfällig – um es gelinde zu sagen. So wie alle Beteiligten das lernende System in Anspruch nehmen, denke ich auch, dass alle Beteiligten lernen können. Der Hersteller hat gelernt, was die unerwünschten Ereignisse angeht, und es wäre sinnvoll gewesen, das auch bei der Zeit bis zur Verbesserung zu tun. Insofern können Sie sicherlich antizipieren, dass in Fällen unterschiedlicher Beobachtungsdauern ganz grundsätzlich eine Adjustierung, mindestens eine zusätzliche Vorlage der Analysen mit Anerkennung dieser unterschiedlichen Beobachtungsdauern, und dann unter Lebenszeitanalysen vorzulegen, nichts Schlechtes ist. Das fehlt hier für einen Endpunkt oder eine Endpunktkategorie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Kaiser. – Herr Dr. Voß, bitte.

Herr Dr. Voß (Boehringer): Ich wollte zu dem Vorwurf Stellung nehmen, dass wir Daten vorenthalten hätten. Wir haben versucht, alles transparent zu präsentieren. Wir haben alle Symptomskalen, Lebensqualitätsskalen von diesen Fragebögen präsentiert, eben mit der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung und mit der, wie wir dachten, adäquaten Analyse zu den Verbesserungen, wie es in früheren Verfahren auch schon war. Es ist nicht so, dass wir irgendetwas neu erfunden hätten, um das zu präsentieren, damit wir Vorteile für uns zeigen können. Deshalb sind wir aus unserer Sicht sehr transparent gewesen. – Das wollte ich nur noch einmal klarstellen, damit nicht der Vorwurf im Raum steht, dass wir Daten bewusst vorenthalten hätten. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Voß. – Weitere Fragen, Anregungen, Wünsche? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich weiß nicht, ob das zu den kleinen statistischen Themen gehört. Ich wollte das kurz in einen größeren Rahmen einordnen. Wir haben kritisiert gehabt, dass die Vergleichstherapie mit Docetaxel verwendet worden ist, weil es mit Pemetrexed eine Alternative gibt. Ich würde schon darauf hinweisen wollen, dass es heute fast üblich ist, bei diesen Patienten eine Erstlinientherapie mit Pemetrexed einzusetzen. Insofern ist die LUME-Lung-2-Studie, die gemacht wurde, zwar eine interessante Studie, auch wenn kein Unterschied herauskam. Offensichtlich ist das nicht der richtige Partner. Aber in der Realität ist das heute kaum noch ein relevanter Partner dazu. Das heißt, das Docetaxel ist heute die übliche Zweitlinientherapie. Ganz platt gesagt: Wir haben hier kein Wundermedikament. Ich glaube, wir sind etwas verwöhnt, weil wir eben eine Remissionsrate von 78 Prozent gegen 3 Prozent im Vergleichsarm hatten. Das ist mit einem solchen Präparat nicht zu schaffen. Aber bei dieser Gruppe von Patienten, die sehr symptomatisch sind, sehen wir schon, dass es ein wirksames Präparat ist, das speziell in dieser Situation, bei den mit Docetaxel vorbehandelten Patienten, die reine Monotherapie endlich etwas verbessert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Köhler, bitte.

Herr Dr. Köhler: Wie erklären Sie sich die Effektmodifikation für schwere unerwünschte Ereignisse, bezogen auf Frauen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gann.

Frau Dr. Gann (Boehringer): Insgesamt möchte ich zunächst einmal sagen, dass Vargatef sehr gut vertragen wird. Wir sehen Nebenwirkungen im Bereich gastrointestinaler Nebenwirkungen, Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, und eben die Leberwerterhöhungen. Das sind im Wesentlichen die Laborparameter, die bei den unerwünschten Nebenwirkungen Grad 3 und höher gesehen werden, wo wir eine Imbalance zu den Frauen sehen. Das hat biologisch folgende Rationale: Frauen wiegen in aller Regel weniger, und wir sehen eine lineare Korrelation zwischen Exposition von Vargatef und Körpergewicht. Das heißt, bei Patienten mit einem geringeren Körpergewicht – in aller Regel sind das die Frauen – sehen wir eine höhere Rate an Leberwerterhöhungen. Das sind in aller Regel Transaminasenerhöhungen, also die AST und ALT. Diese sind gut handhabbar mit Dosismodifikationen. Wir haben in der SmPC, in der Fachinformation, eine ganz klare schematische Anweisung, wie die Dosis zu reduzieren ist. Bei erhöhten Leberwerten wird zunächst pausiert und dann in einer niedrigeren Dosierung weiter therapiert, wenn die zur Baseline, zur Ausgangsbasis zurück sind. In aller Regel sind die Leberwerterhöhungen reversibel. Der Patient oder – in der höheren Anzahl der Fälle – die Patientin merkt es gar nicht. Das ist für die Patienten gar nicht fühlbar. Es ist ein Laborwert, der aber natürlich ernst genommen werden muss und weswegen wir eine engmaschige Kontrolle der Leberwerte empfehlen. Mit diesen Kontrollen und den Dosismodifikationen ist das reversibel und gut handhabbar und führt für die Patienten zu keinen fühlbaren Schäden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Herr Köhler? – Was Sie gerade gesagt haben, Frau Dr. Gann, bestätigt mich in der Richtigkeit unserer Bewertungspraxis bei Progressionsfreiheit, wo wir zwischen Laborparametern, die vom Patienten überhaupt nicht wahrgenommen

werden, die wir dann bei der Nutzenbewertung regelhaft nicht bewerten, und solchen, die wahrgenommen werden, differenzieren. Das wird sehr häufig kritisiert, auch von pharmazeutischen Unternehmern. Aber hier, wo es ins Negative schlägt, wird die Wahrnehmbarkeit oder Nichtwahrnehmbarkeit von Ihnen selber als Kriterium genommen. Das zeigt mir, dass wir nicht immer ganz falsch liegen. – Aber das nur am Rande, damit ich am heutigen Nachmittag ein bisschen zufrieden bin und sehe, dass unsere Spruchpraxis gelegentlich richtig ist.

- Was hatten wir jetzt noch an Fragen? – Keine mehr. Dann würde ich Ihnen Gelegenheit geben, aus Ihrer Sicht abschließend und zusammenfassend im Lichte der vollzogenen Anhörung Stellung zu nehmen. Frau Gann.

Frau Dr. Gann (Boehringer): Ich möchte nicht das Schlusswort sprechen, ich wollte nur auf den Kommentar von Frau Wegmann eingehen. Sie hatten gesagt, im EPAR stünde, dass die Patienten mit EGFR-Mutationen einen besseren Effekt haben. Ich denke, das ist vielleicht nicht ganz so, wie das gemeint ist. Die Patienten mit einer EGFR-Mutation haben ganz grundsätzlich – Herr Professor Reck sprach das an – insgesamt eine sehr viel bessere Prognose. Die Patienten mit einer EGFR-Mutation scheinen beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom eine ganz andere Entität zu sein. Die haben ganz grundsätzlich eine sehr viel bessere Prognose. Wir haben, was Herr Professor Reck auch ansprach, zum Zeitpunkt der Studienplanung und dem Beginn – in 2008 wurde dieser Test noch gar nicht regelhaft durchgeführt – im Erfassungsbogen eingeführt, ob ein EGFR-Status bekannt ist oder nicht. Wir wissen, dass er 20 Prozent der Patienten bekannt war, aber nur bei 16 Patienten insgesamt war das eine positive EGFR-Mutation. Das ist eine viel zu kleine Gruppe, um irgendwelche Analysen davon abzuleiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das Schlusswort? – Herr Pfannkuche, Sie machen sich schon Notizen; jetzt müssen Sie fertig sein, bitte schön.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses, ich muss mir ein paar Notizen machen, weil wir an ein paar Stellen eine umfangreiche Diskussion hatten. Ich will die wichtigsten Punkte aus unserer Sicht kurz zusammenfassen.

- Die separate Betrachtung von Patienten mit oder ohne Hirnmetastasen ist aus unserer Sicht nach wie vor nicht adäquat. Es sind viele methodische und inhaltliche Aspekte gewesen, aber auch klinische Aspekte, die im Rahmen der Diskussion aufkamen, die dafür sprechen, dass es nicht adäquat ist, diese Patientengruppen separat zu betrachten.
- Zur Frage der Responderanalysen gibt es, glaube ich, unterschiedlich Ansichten, die hier aufeinandergeprallt sind. Wir sind nach wie vor der Ansicht, dass die in der LUME-Lung-1-Studie erreichten signifikanten patientenrelevanten Verbesserungen über ein akzeptiertes Responsekriterium für klinisch relevante Verbesserungen erzielt worden sind und dass hierbei auch die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern berücksichtigt worden sind und man das auch vor dem Hintergrund anderer Verfahren sehen muss, wo entsprechende Analysen akzeptiert worden sind.
- Zusammenfassend vielleicht noch zum Zusatznutzen. Wir sehen den Zusatznutzen unter anderem beim Overall Survival, wo wir das mediane Gesamtüberleben um 2,3 Monate von 10,3 auf 12,6 Monate verlängern können, aber auch in den anderen Dimensionen, wie der Verbesserung hinsichtlich des PFS, der Krankheitskontrollrate, aber auch der Symptomatik und der Lebensqualität bei gut kontrollierbaren Nebenwirkungen. Somit sagen wir, dass hier

nach mehr als zehn Jahren eine wirklich relevante Verbesserung in dem Anwendungsgebiet erreicht worden ist und dass der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gilt, aber auch für Patienten, die einen frühzeitigen Progress haben. Ich denke, man sollte noch einmal hervorheben, dass es sowohl als auch ist.

- Ich denke, das sollte an dieser Stelle mein Abschlusswort sein. Vielen Dank für die Aufmerksamkeit und die wie immer spannende Diskussion. Bis demnächst!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann können wir diese Anhörung beenden. Danke, dass Sie da waren. Wir werden das zu werten und zu bewerten haben und dann in gewohnter Art und Weise unsere Entscheidung treffen.

- Die Anhörung ist beendet. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 15.17 Uhr

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



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2013-B-119 Nintedanib

Stand: September 2014

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

Nintedanib

zur Behandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p><i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i></p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p><i>Nicht angezeigt.</i></p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Beschluss vom 2. Mai 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib</p> <p>Beschluss vom 8. Mai 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib</p> <p>Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand: 26. Juni 2014); Ausgeschlossene Methoden (§ 4): Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom des UICC Stadiums IV Protonentherapie bei Hirnmetastasen Protonentherapie bei Lebermetastasen</p> <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 30. Juli 2014): Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)</p>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Nintedanib Vargatef®	<u>Anwendungsgebiet:</u> Vargatef wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.
Chemotherapien:	
Carboplatin L01XA02 (generisch)	Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)
Cisplatin L01XA01 (generisch)	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. (FI Cisplatin-HAEMATO, 06-2012)
Docetaxel L01CD02 (generisch)	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt. (FI Docetaxel-ratiopharm®, 05-2013)
Etoposid L01CB01 (generisch)	Kombinationstherapie folgender Malignome: Palliative Therapie des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index >80%). (FI Riboposid®, 02-2014)
Ifosfamid L01AA06 (Holoxan®)	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren. (FI Holoxan®, 11-2008)

<p>Mitomycin L01DC03 (generisch)</p>	<p>Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...]. (FI Mitomycin 2 medac, 03-2014)</p>
<p>Paclitaxel L01CD01 (generisch)</p>	<p>Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen. (FI Paclitaxel Hospira, 01-2014)</p>
<p>Pemetrexed L01BA04 (Alimta®)</p>	<p>ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. (FI Alimta®, 11-2012)</p>

Vindesin L01CA03 (Eldesine®)	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV). (Lauer Taxe, 02-2014)
Vinorelbin L01CA04 (generisch)	Vinorelbin ist angezeigt zur Behandlung: des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4). (FI Bendarelbin, 01-2013)
Proteinkinase-Inhibitoren:	
Afatinib L01XE13 (Giotrif®)	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. (FI Giotrif®, 09-2013)
Crizotinib L01XE16 (Xalkori®)	Xalkori® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). (FI Xalkori®, 05-2014)
Erlotinib L01XE03 (Tarceva®)	Tarceva® ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. Tarceva® ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden. (FI Tarceva®, 12-2013)
Gefitinib L01XE02 (Iressa®)	Iressa® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK. (FI Iressa®, 04-2014)

Quellen: AMIS-Datenbank, Lauer-Taxe, Fachinformationen

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

Indikation für die Recherche:	196
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	196
Systematische Recherche:	197
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	367
Literatur	373

Indikation für die Recherche:

Anwendungsgebiet:

- fortgeschrittenes nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

Systematische Recherche:

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

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

Abkürzungen

ACCP	American College of Chest Physicians
ADK	adenocarcinoma
AE	Unerwünschte Ereignisse (adverse events)
Afl	aflibercept
AIOT	Italian Association of Thoracic Oncology
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AM	Arzneimittel
ANITA	Adjuvant Navelbine International Trialist Association
AP	pemetrexed + cisplatin
ASCI	Antigen Specific Cancer Immunotherapeutic
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
Bev	Bevacizumab
BSC	Best supportive care
CARB	Carboplatin
CBDCA	carboplatin
CCT	controlled clinical trial
CDDP	cisplatin
CECOG	Central European Cooperative Oncology Group
Cet	cetuximab
CG	clinical guideline
CI	Konfidenzintervall
CIS	Cisplatin
CR	Complete response
CT	Chemotherapie
CTX	Chemoradiation
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DART	Documentation and Appraisal Review Tool
DCR	disease control rate
DGHO-Onkopedia	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGP	Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DC	Docetaxel
DOC	Docetaxel
DP	docetaxel + cisplatin
DSG	Disease Site Group
fNECOG	Eastern cooperative oncology group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

EORTC	European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
Enz	enzastaurin
Erl / ERL	erlotinib
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-L	Functional assessment of cancer-lung (questionnaire)
FEM	Fixed effects model
Gan	ganetespib
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEF/GFT	Gefintinib
GEM	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GN	gemcitabine + vinorelbine
GoR	Grade of Recommendation
GP	gemcitabine + cisplatin
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life)
HSP	heat shock protein
ILD	interstitial lung disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	keine Angabe
KPS	Karnofsky Performance Status scale
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LACE	Lung Adjuvant Cisplatinum Evaluation
LoE	Level of Evidence
Mat	matuzumab
mut	Mutation
M+	mutation positive (EGFR)
n	number
N.A	not available
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR	National Institute for Health Research
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
Nin	nintedanib
NNT	Number needed to treat
NP	vinorelbine + cisplatin

NR	not reported
NSCLC	non-small cell lung cancer (nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom)
OR	Odds ratio
ORR	Gesamtansprechen (overall response)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PAX	Paclitaxel
PBC	platinum-based doublet chemotherapy
PD	Progressive disease
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor
PEM	Pemetrexed
Pem	pemetrexed
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PKB	protein kinase B
PKC	protein kinase C
Pla	placebo
PLAT	Platinhaltige Chemotherapeutika
PORT	Post-operative Radiotherapie
PR	Partial response
PS	Performance status
PSA	probabilistic sensitivity analysis
Pts.	patients
QOL	Quality of life
QoL	Lebensqualität (quality of life)
QUADAS	Quality assessment tool for diagnostic studies
RCT	Randomized controlled trial
Ref.	reference
REM	Random effects model
RET	rearranged during transfection
RR	Risk ratio
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapie
SACT	systemic anticancer therapy
SD	Stable disease; oder: standard deviation
Sel	selumetinib
SR	Systematisches Review
TA	Technology Assessment
TAX	Docetaxel
TC	paclitaxel + carboplatin
TKI	Tyrosinkinsaseinhibitor

TNM	Tumor-Node-Metastasis (Klassifikationssystem)
TOI	Trial outcome index
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
UFT	Tegafur/Uracil
UICC	Union for International Cancer Control
Van	vandetanib
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor
VNB	Vinorelbin
vs.	versus
w	weeks
WJTOG	Western Japan Thoracic Oncology Group
WHO	World Health Organisation
WT	Wild type

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

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

<p>G-BA, 2014</p> <p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib [25]</p>	<p>Anwendungsgebiet:</p> <p>EGFR-TKI-naive erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen</p> <p><u>2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie - Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO:</u></p> <p>zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt symptomorientiert palliativ sowie in Abhängigkeit von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, EGFR-Status und Therapiewunsch des Patienten. Tumore mit aktivierenden Mutationen des EGFR weisen in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie auf und sind in der Regel ALK-negativ. ...</p> <p>Die Nutzenbewertung zu Afatinib beruht auf den vorliegenden Ergebnissen der Studie LUX-Lung 3, die zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen war. Die im Studienprotokoll geplante finale Auswertung des Gesamtüberlebens liegt noch nicht vor. Auch im Hinblick auf die in einer Interimsanalyse beobachteten Unterschiede im Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus bestehen weiterhin Unsicherheiten. Auf Basis der finalen Analyse zum Gesamtüberleben ist eine höhere Aussagesicherheit für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu erwarten. Auch wird erwartet, dass weitere, differenzierte Ergebnisse im Hinblick auf die heterogene Gruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen vorgelegt werden.</p>
<p>G-BA, 2013</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib [26]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Beginn des Verfahrens: 15.11.2012 • Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 15.02.2013 • Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 08.03.2013 • Beschlussfassung: 02.05.2013 • Befristung des Beschlusses: 02.05.2015 • Verfahrensstatus: Verfahren abgeschlossen <p>Anwendungsgebiet:</p> <p>Zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist:</p>

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

	<p>Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC nicht belegt. Die Gesamtaussage des Zusatznutzens basiert auf der Aggregation des auf Endpunktebene abgeleiteten Ausmaßes des Zusatznutzens in den Teilpopulationen, die sich aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergaben.</p> <p>Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.</p> <p><i>Vgl. nachfolgend: Addendum</i></p>
<p>IQWiG 2013 Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib) [32]</p>	<p>Wie bereits in der Dossierbewertung beschrieben, eignet sich die Studie PROFILE 1007 zur Untersuchung des Zusatznutzens von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie (Docetaxel / PEM) in der Chemotherapie-Population. Das ist eine Population von Patienten mit vorbehandeltem anaplastische Lymphomkinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchiolkarzinom (NSCLC), bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] PS 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein). Die Studie kann keine Aussage machen zum Vergleich von Crizotinib und BSC für Patienten in der BSC-Population, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG PS 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Population hat der pU mit der Stellungnahme keine neuen Daten vorgelegt. Das vorliegende Addendum kann deshalb ausschließlich Aussagen zur Chemotherapie-Population machen.</p>
<p>IQWiG, 2014: Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [34]</p>	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Afatinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.11.2013 übermittelt.</p> <p>Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosinkinase-Inhibitor (EGFR-TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.</p> <p>Mortalität</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation der Patienten, sodass Aussagen nur auf Basis der entsprechenden Subgruppen-ergebnisse sinnvoll sind. Für Patienten mit einer Del19-Mutation ergab sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed. Für Patienten mit einer L858R-Mutation ergab die Behandlung mit Afatinib keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten mit anderen Mutationen (nicht-Del19 und nicht-L858R) zeigte sich für das Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Afatinib.</p> <p>Morbidität</p> <p>Die Morbidität der Patienten wurde mit den Symptomskalen der krankheitsspezifischen Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhoben. Ausgewertet wurden die Rate der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung und die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome.</p>

Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Afatinib zeigten sich für die Symptome Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Husten (beide Auswertungen), Fatigue und Haarausfall. Für Schmerzen in der Brust (Zeit bis zur Verschlechterung) und Schmerzen in Arm oder Schulter (Verbesserung) wurden zwar Effekte beobachtet, diese waren jedoch nicht mehr als geringfügig, sodass sich daraus kein Zusatznutzen für Afatinib ableiten ließ. Für die Symptome Diarrhö (beide Auswertungen), Mundschmerzen und Schluckbeschwerden (Zeit bis zur Verschlechterung) zeigte sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen. Bei den Symptomskalen Schmerzen, Schmerzen (andere als Brust oder Arm / Schulter) Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Bluthusten, sowie periphere Neuropathie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die beschriebenen Effekte zeigten sich aufgrund von Effektmodifikationen zum Teil nur in einzelnen Subgruppen. Dies wurde bei der abschließenden Aussage zum Zusatznutzen entsprechend berücksichtigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion und globaler Gesundheitsstatus lagen Hinweise auf Effektmodifikationen durch den Faktor Alter, im Falle der körperlichen Funktion außerdem durch den EGFR-Mutationsstatus vor. Bezüglich der körperlichen Funktion und der Rollenfunktion ergab sich bei Patienten < 65 Jahren für beide Auswertungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib. In der Rollenfunktion zeigte sich bei Patienten ≥ 65 Jahren für die Verbesserung der Funktion hingegen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Afatinib. Für Patienten mit Del19-Mutation ergab sich hinsichtlich der körperlichen Funktion für beide Auswertungen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib; für L858R und andere Mutationen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

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

Nebenwirkungen

Die zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauer ermöglicht auf Grundlage der vorliegenden Daten keine quantitative Bewertung eines möglichen Schadens von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es waren ausschließlich qualitative Aussagen auf Basis der naiven Proportionen möglich. Auf dieser Grundlage ergab sich in der Gesamtschau der Nebenwirkungen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen

Vergleichstherapie. Ein größerer oder geringerer Schaden von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed ist damit insgesamt nicht belegt.

Fragestellung 1b: nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG PS 2

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Therapielinie	Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte Patienten	ECOG-PS 0-1	Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u> Cisplatin + (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)	EGFR-Mutation Del19	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
			EGFR-Mutation L858R, Alter < 65	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
			Alter ≥ 65	Zusatznutzen nicht belegt
	ECOG-PS 2	Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u> Gemcitabin	Zusatznutzen nicht belegt	
mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten		Erlotinib oder Gefitinib	Zusatznutzen nicht belegt	

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
b: nicht L858R, nicht Del19-Mutation
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

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

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

Cochrane Reviews

<p>de Castria TB, 2013:</p> <p>Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer [15]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy and safety of carboplatin-based chemotherapy when compared with cisplatin-based chemotherapy, both in combination with a third-generation drug, in people with advanced NSCLC. To compare quality of life in people with advanced NSCLC receiving chemotherapy with cisplatin and carboplatin combined with a third-generation drug.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>people with advanced NSCLC</p> <p>Interventionen und Komparatoren:</p> <p>regimens with cisplatin or carboplatin in combination with a third-generation drug (i.e. docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine or irinotecan)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin plus gemcitabine versus carboplatin plus gemcitabine. • Cisplatin plus docetaxel versus carboplatin plus docetaxel. • Cisplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus paclitaxel. • Cisplatin plus vinorelbine versus carboplatin plus vinorelbine. • Cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus irinotecan. <p>We included trials comparing these compounds for any number of cycles or treatment schedules.</p> <p>Endpunkte:</p> <p><u>Primär:</u></p>

- Overall survival.
- One-year survival rate.
- QoL.
- Drug toxicities (according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria v2.0)

Sekundär:

Objective response rate, classified according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (Eisenhauer 2009).

Suchzeitraum:

1966 bis 03/2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

10 (5017), nur RCTs

Qualitätsbewertung der Studien:

Risk of bias' tool created by The Cochrane Collaboration: mittlere bis gute Qualität

Heterogenitätsuntersuchungen:

durchgeführt (siehe Punkt 3.): geringe Heterogenitäten

3. Ergebnisdarstellung

OS

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

ORR

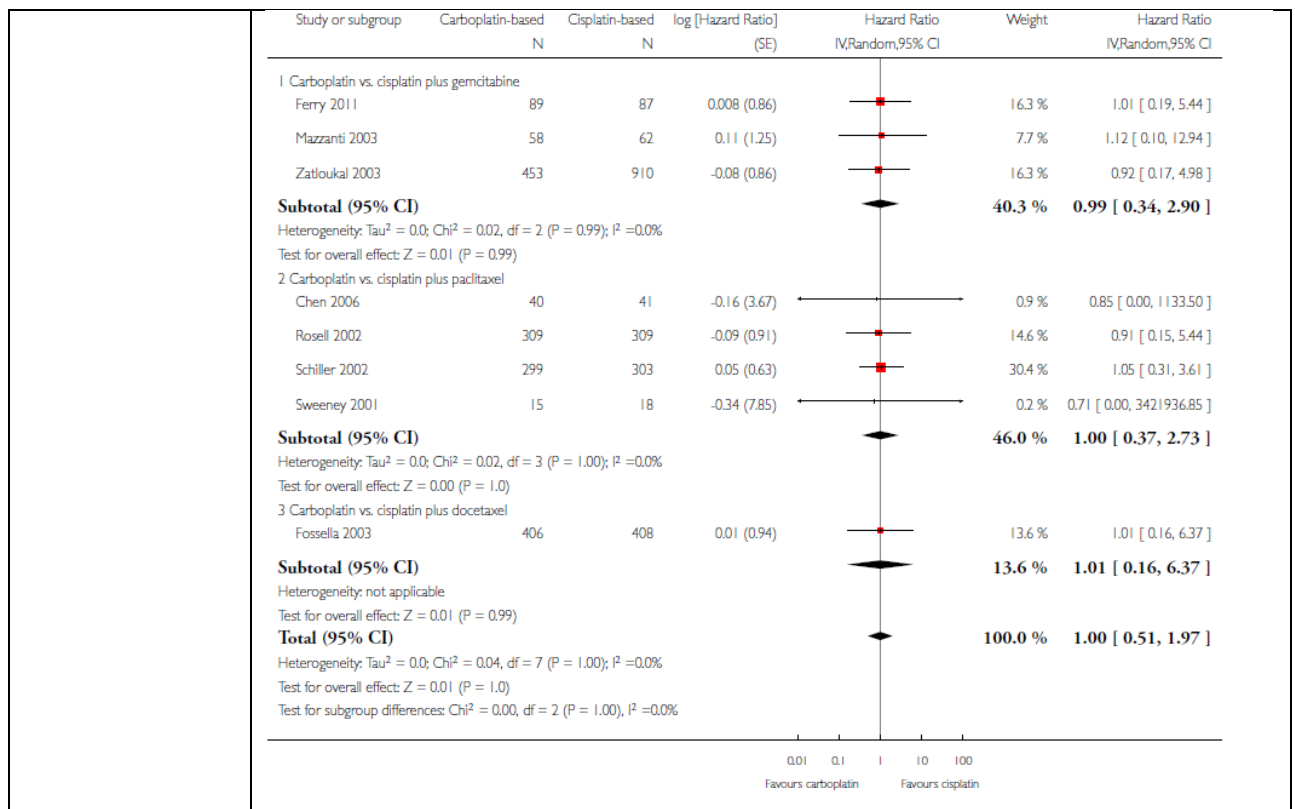
Cisplatin had higher response rates when we performed an overall analysis (RR 0.88; 95% CI 0.79 to 0.99, $I^2 = 3\%$), but trials using paclitaxel or gemcitabine plus a platin in both arms had equivalent response rates (paclitaxel: RR 0.89; 95% CI 0.74 to 1.07, $I^2 = 0\%$; gemcitabine: RR 0.92; 95%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

Adverse events

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

QoL

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



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

In Planung/ Durchführung:

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

Systematische Reviews

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

TABLE 1 Studies included in the meta-analysis

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

ps = Performance status.

OS:

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

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

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

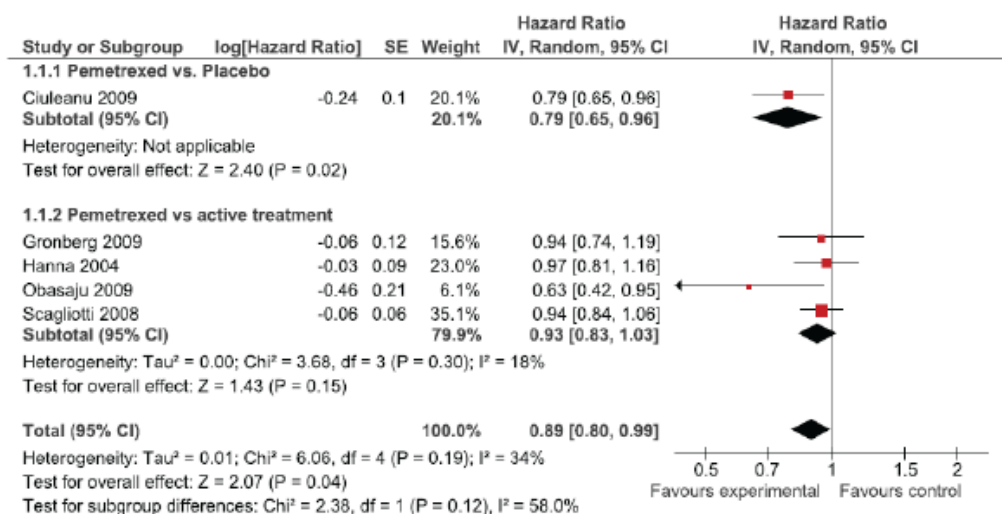


FIGURE 1 Overall effect of pemetrexed treatment.

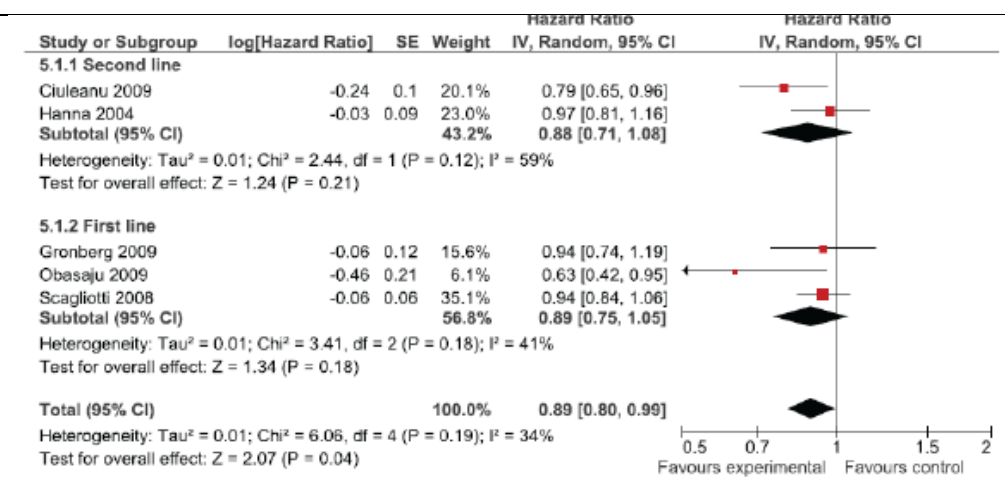


FIGURE 2 First-line compared with second-line pemtrexed.

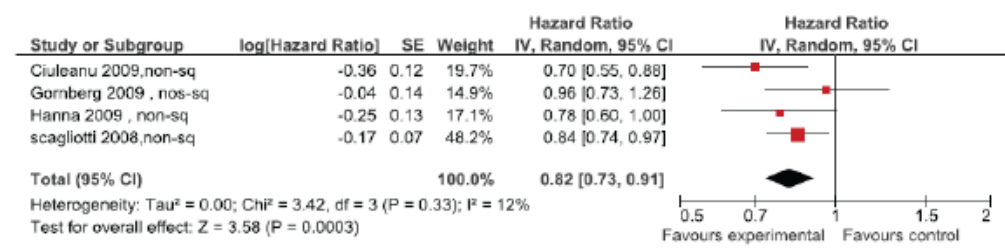


FIGURE 3 Pemtrexed in non-squamous histology.

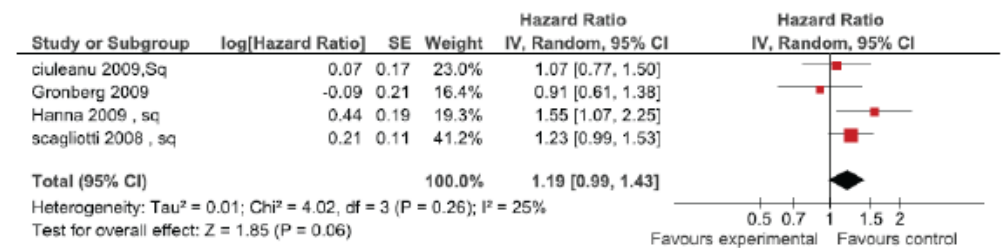


FIGURE 4 Pemtrexed in squamous histology.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

Azim HA et al., 2009:

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

1. Fragestellung

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

2. Methodik

Population:

treatment-naïve patients with pathologically proven advanced NSCLC

Intervention:

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

Komparator:

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

Endpunkte:

Response, OS, toxicity

Methode:

systematic review and meta-analysis of RCTs

Suchzeitraum:

k.A.

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten

(Gesamt): 6 (n=2.117)

Qualitätserwertung der eingeschlossenen Primärstudien:

k.A.

3. Ergebnisdarstellung

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

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

Survival (6 trials, 1.921 patients):

no statistically significant difference

Response (6 trials):

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

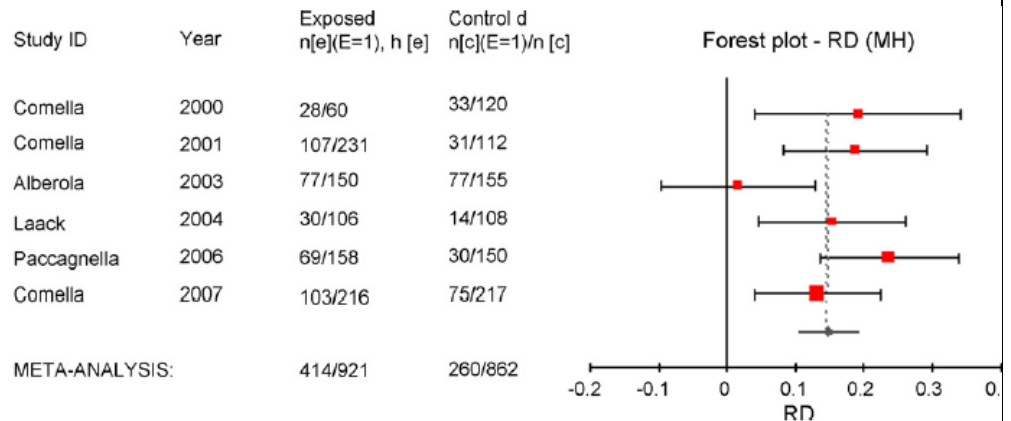


Fig. 2. Response rates.

Toxicity:

Patients who were randomized to receive triplet chemotherapy had significantly more grade III/IV toxicity in terms of myelosuppression, neurological toxicity and diarrhea. However the incidence of oral mucositis, renal dysfunction, nausea and vomiting were not significantly different between the two groups.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

	None of trials were double-blinded. Triplet therapy with third generation cytotoxic drugs is associated with higher tumor response rate at the expense of increased toxicity. Although triplet therapy had a better overall survival compared to doublet therapy, this did not reach statistical significance.																																			
<p>Botrel TEA et al., 2011:</p> <p>Efficacy of bevacizumab (Bev) plus chemotherapy (CT) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and meta-analysis [7]</p> <p>Siehe auch Lima et al. (2011). Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [46]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To perform a systematic review and meta-analysis of all randomized controlled trials comparing the efficacy of chemotherapy (CT) plus Bevacizumab (Bev) versus CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) previously untreated locally advanced or metastatic (IIIB, with supraclavicular lymph node metastasis or malignant pleural or pericardial effusion or IV).</p> <p>Intervention: chemotherapy (CT) plus Bevacizumab (Bev)</p> <p>Komparator: chemotherapy alone</p> <p>Endpunkt: OS, PFS, ORR, toxicity</p> <p>Suchzeitraum: k.A.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2 200), nur RCTs</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Table 1 Characteristics of included studies.</p> <table border="1" data-bbox="502 1265 1476 1624"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Design</th> <th>N</th> <th>Patients</th> <th>Histology</th> <th>Interventions</th> <th>Primary endpoint</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Johnson et al. [11]</td> <td>Randomized, double-blind active-controlled, parallel arm</td> <td>99</td> <td>Recurrent or advanced non-small-cell lung cancer (stage IIIB or IV)</td> <td>Adenocarcinoma Large-cell anaplastic Squamous cell Other</td> <td>CT^a alone or, CT^a plus Bev 7.5 mg/kg or, CT^a plus Bev 15 mg/kg</td> <td>Time to progression a tumor response rate</td> </tr> <tr> <td>Sandler et al. [10]</td> <td>Randomized, double-blind, active-controlled, parallel arm</td> <td>878</td> <td>Recurrent or advanced non-small-cell lung cancer (stage IIIB or IV)</td> <td>Adenocarcinoma or not other-wise specified Large-cell Bronchioloalveolar Other</td> <td>CT^a alone or, CT^a plus Bev 15 mg/kg</td> <td>Overall survival</td> </tr> <tr> <td>Reck et al. [13,29]</td> <td>Randomized, double-blind, active-controlled, parallel arm</td> <td>1043</td> <td>Recurrent or advanced non-small-cell lung cancer (stage IIIB or IV)</td> <td>Adenocarcinoma Large-cell Mixed (with predominantly adenocarcinoma component) Other</td> <td>CT^b alone or, CT^b plus Bev 7.5 mg/kg or, CT^b plus Bev 15 mg/kg</td> <td>Progression-free survival</td> </tr> <tr> <td>Nishio et al. [30,31]</td> <td>Randomized, open label, multicenter</td> <td>180</td> <td>Advanced or recurrent non-squamous</td> <td>Uninformed</td> <td>CT^a alone or, CT^a plus Bev 15 mg/kg</td> <td>Progression-free survival</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: CT – chemotherapy; Bev – bevacizumab. ^a Carboplatin and paclitaxel. ^b Gemcitabine and cisplatin.</p> <p>Overall survival:</p> <ul style="list-style-type: none"> No statistically significant difference for CT plus Bev at 7.5 mg/kg (2 trials, 721 patients) (fixed effect: HR = 0.92, CI95% = 0.77–1.09; p = 0.33) statistically significant difference in favor of CT plus Bev at 15 mg/kg (4 trials, 1.747 patients) (<u>fixed effect</u>: HR = 0.89, CI95% = 0.80–1.00; p = 0.04, I²=41%; NNT = 9) no statistically significant difference for CT plus Bev at 15 mg/kg (4 trials, 1.747 patients) with <u>random effects model</u> (HR = 0.90, CI95% = 0.76–1.07; p = 0.23) 	Study	Design	N	Patients	Histology	Interventions	Primary endpoint	Johnson et al. [11]	Randomized, double-blind active-controlled, parallel arm	99	Recurrent or advanced non-small-cell lung cancer (stage IIIB or IV)	Adenocarcinoma Large-cell anaplastic Squamous cell Other	CT ^a alone or, CT ^a plus Bev 7.5 mg/kg or, CT ^a plus Bev 15 mg/kg	Time to progression a tumor response rate	Sandler et al. [10]	Randomized, double-blind, active-controlled, parallel arm	878	Recurrent or advanced non-small-cell lung cancer (stage IIIB or IV)	Adenocarcinoma or not other-wise specified Large-cell Bronchioloalveolar Other	CT ^a alone or, CT ^a plus Bev 15 mg/kg	Overall survival	Reck et al. [13,29]	Randomized, double-blind, active-controlled, parallel arm	1043	Recurrent or advanced non-small-cell lung cancer (stage IIIB or IV)	Adenocarcinoma Large-cell Mixed (with predominantly adenocarcinoma component) Other	CT ^b alone or, CT ^b plus Bev 7.5 mg/kg or, CT ^b plus Bev 15 mg/kg	Progression-free survival	Nishio et al. [30,31]	Randomized, open label, multicenter	180	Advanced or recurrent non-squamous	Uninformed	CT ^a alone or, CT ^a plus Bev 15 mg/kg	Progression-free survival
Study	Design	N	Patients	Histology	Interventions	Primary endpoint																														
Johnson et al. [11]	Randomized, double-blind active-controlled, parallel arm	99	Recurrent or advanced non-small-cell lung cancer (stage IIIB or IV)	Adenocarcinoma Large-cell anaplastic Squamous cell Other	CT ^a alone or, CT ^a plus Bev 7.5 mg/kg or, CT ^a plus Bev 15 mg/kg	Time to progression a tumor response rate																														
Sandler et al. [10]	Randomized, double-blind, active-controlled, parallel arm	878	Recurrent or advanced non-small-cell lung cancer (stage IIIB or IV)	Adenocarcinoma or not other-wise specified Large-cell Bronchioloalveolar Other	CT ^a alone or, CT ^a plus Bev 15 mg/kg	Overall survival																														
Reck et al. [13,29]	Randomized, double-blind, active-controlled, parallel arm	1043	Recurrent or advanced non-small-cell lung cancer (stage IIIB or IV)	Adenocarcinoma Large-cell Mixed (with predominantly adenocarcinoma component) Other	CT ^b alone or, CT ^b plus Bev 7.5 mg/kg or, CT ^b plus Bev 15 mg/kg	Progression-free survival																														
Nishio et al. [30,31]	Randomized, open label, multicenter	180	Advanced or recurrent non-squamous	Uninformed	CT ^a alone or, CT ^a plus Bev 15 mg/kg	Progression-free survival																														

PF5: statistically significant difference in favor of CT plus Bev at 7.5 mg/kg (2 trials, 721 patients) (fixed effect: HR = 0.78, CI95% = 0.68–0.90; p = 0.0005, I² = 30%; NNT = 4) and Bev at 15 mg/kg (1.747 patients) (fixed effect: HR = 0.72, CI95% = 0.65–0.80; p < 0.00001, I² = 60%; NNT = 3)

Overall response rate: statistically significant difference in favor of combination of CT plus Bev at 7.5 mg/kg doses (2 trials, 721 patients) (fixed effect: RR = 0.58; CI95% = 0.46–0.74; p < 0.00001, I²=0; NNT = 7) as well as at Bev at 15 mg/kg (4 trials, 1.675 patients) (RR = 0.53; CI95% = 0.45–0.63; p < 0.00001, I²=30%; NNT = 6)

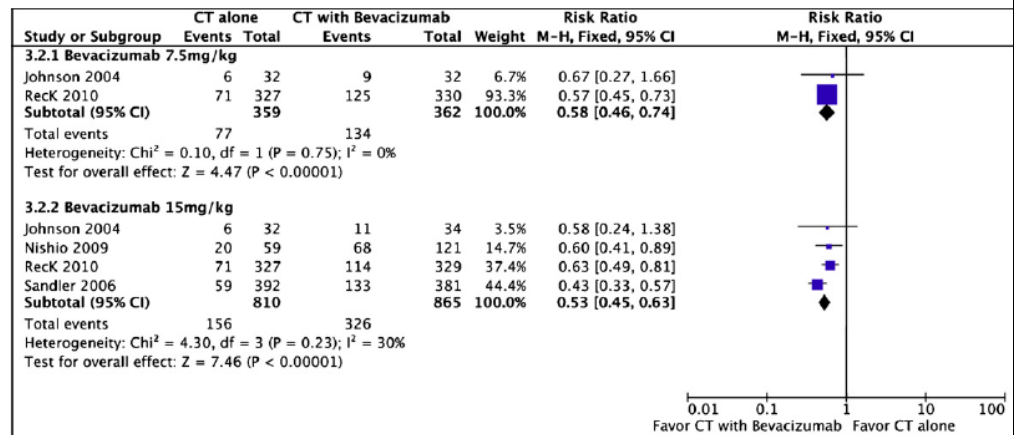


Fig. 2. comparative effect in objective response rates of CT with Bev versus CT alone. Abbreviations: CT – chemotherapy. Observation: Sandler et al.: only patients with a measurable lesion are assessed

Toxicity:

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

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

<p>Bria E et al., 2011:</p> <p>Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis [9]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to quantify the magnitude of benefit with upfront EGFR TKI in EGFR-M+ patients</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: previously untreated patients with advanced/metastatic NSCLC Interventionen: Gefitinib, erlotinib Komparator: chemotherapy Endpunkt: PFS, OS, ORR, toxicity Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs Suchzeitraum: bis 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (n=2 035). 4 trials gefitinib, 3 trials erlotinib</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Overall survival: no statistically significant difference</p> <p>PFS: statistically significant difference in favor of EGFR TKI (HR 0.45, 95% CI 0.36–0.58, P < 0.0001, significant heterogeneity)</p> <p>ORR: statistically significant difference in favor of EGFR TKI (HR 2.08, 95% CI 1.75–2.46, P < 0.0001)</p> <p>Toxicity: Only two of the prospective RCTs reported toxicity data for the EGFR-M+ population: grades 3–4 neutropenia was significantly lower in patients receiving EGFR TKI (RR 0.012, 95% CI 0.002–0.059, P < 0.0001), without significant heterogeneity.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Bria et al. (2011): This meta-analysis provides a cumulative estimate of the magnitude of benefit obtained with EGFR TKI (gefitinib and erlotinib) when used as front-line treatment in advanced, EGFR-M+, NSCLC patients. In this setting, EGFR TKI provide an unusually large PFS benefit when compared with cytotoxic chemotherapy, with an absolute reduction in the risk of progression of 22%–30%. Similarly an advantage is achieved in terms of ORR, taking into consideration that patients often derive a clinically significant symptomatic benefit from tumor shrinkage.</p> <p>Gao et al. (2011): The EGFR-TKI regimen significantly prolonged PFS and increased ORR when compared with platinum-based doublet chemotherapy in the previously untreated advanced NSCLC patients with EGFR mutation. As EGFR mutations are predictor of benefit from TKIs, prospective EGFR mutation should be routinely tested before the initiation of treatment in advanced NSCLC patients. Subgroup analysis revealed statistically significant and robust data for prolonging PFS and improving ORR in patients treated with either gefitinib or erlotinib versus chemotherapy.</p>
--	---

	<p>5. Hinweise der FBMed</p> <p>Dem Review von Gao et al. liegen bis auf 1 RCT die gleichen Studien zu Grunde wie bei Petrelli et al. (2012) und Bria et al. (2011). Die Ergebnisse fallen vergleichbar bei den drei Reviews aus.</p>																																																																																																														
<p>Chen P et al., 2011:</p> <p>EGFR-targeted therapies combined with chemotherapy for treating advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis [13]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to systematically evaluate EGFR targeted therapies plus chemotherapy for advanced NSCLC</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adults (aged 18 or older) with advanced NSCLC. Patients previously exposed to EGFR-directed agents or radiotherapy were excluded (alle first-line)</p> <p>Intervention: EGFR targeted therapies plus platinum-based doublet chemotherapy</p> <p>Komparator: platinum-based doublet chemotherapy</p> <p>Endpunkt: OS, PFS, ORR</p> <p>Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p>Suchzeitraum: up to 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 (n= 5936)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Table 1 Characteristics of randomized clinical trials reviewed in the meta-analysis</p> <table border="1" data-bbox="467 1193 1476 1592"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Number of patients</th> <th>Mean age (years)</th> <th>Year of study</th> <th>Center</th> <th>Median OS (month)</th> <th>First-line treatment</th> <th>EGFR-targeted therapies used</th> <th>Chemotherapy used</th> <th>Jada score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gatzemeier [12]</td> <td>1,159</td> <td>60/59.1</td> <td>2007</td> <td>multicenter</td> <td>9.9/10.2</td> <td>Yes</td> <td>Erlotinib</td> <td>Gemcitabine, Cisplatin</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Herbst [9]</td> <td>1,079</td> <td>62.7/62.6</td> <td>2005</td> <td>multicenter</td> <td>10.6/10.5</td> <td>Yes</td> <td>Erlotinib</td> <td>Paclitaxel, Carboplatin</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Mok [20]</td> <td>154</td> <td>57.5/57</td> <td>2009</td> <td>multicenter</td> <td>6.8/5.1</td> <td>Yes</td> <td>Erlotinib</td> <td>Gemcitabine, Cisplatin or Carboplatin</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Roy S. Herbst [14]</td> <td>690</td> <td>61/63</td> <td>2004</td> <td>multicenter</td> <td>9.8/9.9</td> <td>Yes</td> <td>Gefitinib</td> <td>Paclitaxel, Carboplatin</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Giaccone [13]</td> <td>728</td> <td>59/61</td> <td>2004</td> <td>multicenter</td> <td>9.9/10.9</td> <td>Yes</td> <td>Gefitinib</td> <td>Gemcitabine, Cisplatin</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Heymach [15]</td> <td>108</td> <td>60/59</td> <td>2008</td> <td>unclear</td> <td>10.2/12.6</td> <td>Yes</td> <td>vandetanib</td> <td>Paclitaxel, Carboplatin</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Pirker [17]</td> <td>1,125</td> <td>59/60</td> <td>2009</td> <td>multicenter</td> <td>11.3/10.1</td> <td>Yes</td> <td>Cetuximab</td> <td>Cisplatin, Vinorelbine</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Butts [19]</td> <td>131</td> <td>66/64</td> <td>2007</td> <td>multicenter</td> <td>11.9/9.26</td> <td>Yes</td> <td>Cetuximab</td> <td>Gemcitabine, Cisplatin or Carboplatin</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Rosell [18]</td> <td>86</td> <td>58/57</td> <td>2008</td> <td>multicenter</td> <td>8.3/7.3</td> <td>Yes</td> <td>Cetuximab</td> <td>Vinorelbine, Cisplatin</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Lynch [16]</td> <td>676</td> <td>64/65</td> <td>2010</td> <td>multicenter</td> <td>9.69/8.38</td> <td>Yes</td> <td>Cetuximab</td> <td>Paclitaxel or Docetaxel, Carboplatin</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p>Niedermolekulare TKIs+Chemotherapie vs. Chemotherapie (basierend auf 6 Studien mit 3918 Patienten, 3 trials mit Erlotinib, 2, trials mit Gefitinib, 1 trial mit Vandetanib):</p> <p>Overall survival: Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen</p>	Study	Number of patients	Mean age (years)	Year of study	Center	Median OS (month)	First-line treatment	EGFR-targeted therapies used	Chemotherapy used	Jada score	Gatzemeier [12]	1,159	60/59.1	2007	multicenter	9.9/10.2	Yes	Erlotinib	Gemcitabine, Cisplatin	5	Herbst [9]	1,079	62.7/62.6	2005	multicenter	10.6/10.5	Yes	Erlotinib	Paclitaxel, Carboplatin	3	Mok [20]	154	57.5/57	2009	multicenter	6.8/5.1	Yes	Erlotinib	Gemcitabine, Cisplatin or Carboplatin	3	Roy S. Herbst [14]	690	61/63	2004	multicenter	9.8/9.9	Yes	Gefitinib	Paclitaxel, Carboplatin	5	Giaccone [13]	728	59/61	2004	multicenter	9.9/10.9	Yes	Gefitinib	Gemcitabine, Cisplatin	5	Heymach [15]	108	60/59	2008	unclear	10.2/12.6	Yes	vandetanib	Paclitaxel, Carboplatin	4	Pirker [17]	1,125	59/60	2009	multicenter	11.3/10.1	Yes	Cetuximab	Cisplatin, Vinorelbine	3	Butts [19]	131	66/64	2007	multicenter	11.9/9.26	Yes	Cetuximab	Gemcitabine, Cisplatin or Carboplatin	2	Rosell [18]	86	58/57	2008	multicenter	8.3/7.3	Yes	Cetuximab	Vinorelbine, Cisplatin	3	Lynch [16]	676	64/65	2010	multicenter	9.69/8.38	Yes	Cetuximab	Paclitaxel or Docetaxel, Carboplatin	4
Study	Number of patients	Mean age (years)	Year of study	Center	Median OS (month)	First-line treatment	EGFR-targeted therapies used	Chemotherapy used	Jada score																																																																																																						
Gatzemeier [12]	1,159	60/59.1	2007	multicenter	9.9/10.2	Yes	Erlotinib	Gemcitabine, Cisplatin	5																																																																																																						
Herbst [9]	1,079	62.7/62.6	2005	multicenter	10.6/10.5	Yes	Erlotinib	Paclitaxel, Carboplatin	3																																																																																																						
Mok [20]	154	57.5/57	2009	multicenter	6.8/5.1	Yes	Erlotinib	Gemcitabine, Cisplatin or Carboplatin	3																																																																																																						
Roy S. Herbst [14]	690	61/63	2004	multicenter	9.8/9.9	Yes	Gefitinib	Paclitaxel, Carboplatin	5																																																																																																						
Giaccone [13]	728	59/61	2004	multicenter	9.9/10.9	Yes	Gefitinib	Gemcitabine, Cisplatin	5																																																																																																						
Heymach [15]	108	60/59	2008	unclear	10.2/12.6	Yes	vandetanib	Paclitaxel, Carboplatin	4																																																																																																						
Pirker [17]	1,125	59/60	2009	multicenter	11.3/10.1	Yes	Cetuximab	Cisplatin, Vinorelbine	3																																																																																																						
Butts [19]	131	66/64	2007	multicenter	11.9/9.26	Yes	Cetuximab	Gemcitabine, Cisplatin or Carboplatin	2																																																																																																						
Rosell [18]	86	58/57	2008	multicenter	8.3/7.3	Yes	Cetuximab	Vinorelbine, Cisplatin	3																																																																																																						
Lynch [16]	676	64/65	2010	multicenter	9.69/8.38	Yes	Cetuximab	Paclitaxel or Docetaxel, Carboplatin	4																																																																																																						

	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="512 143 560 188">Study ID</th> <th data-bbox="1134 165 1230 188">HR (95% CI)</th> <th data-bbox="1273 143 1294 188">% Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="512 226 740 248">Small molecule TKIs vs. PBDC</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 253 699 275">Ulrich Gatzemeier2007 *</td> <td data-bbox="1134 253 1246 275">1.06 (0.90, 1.23)</td> <td data-bbox="1273 253 1321 275">15.92</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 280 667 302">Roy S. Herbst2005 *</td> <td data-bbox="1134 280 1246 302">1.00 (0.86, 1.16)</td> <td data-bbox="1273 280 1321 302">17.35</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 306 671 329">Tony S.K. Mok2009 *</td> <td data-bbox="1134 306 1246 329">1.09 (0.70, 1.69)</td> <td data-bbox="1273 306 1310 329">2.00</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 333 671 356">Roy S. Herbst2004 &</td> <td data-bbox="1134 333 1246 356">0.99 (0.82, 1.21)</td> <td data-bbox="1273 333 1337 356">10.26</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 360 708 383">Giuseppe Giaccone2004 &</td> <td data-bbox="1134 360 1246 383">1.10 (0.92, 1.32)</td> <td data-bbox="1273 360 1326 383">12.17</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 387 687 409">John V. Heymach2008 #</td> <td data-bbox="1134 387 1246 409">1.15 (0.75, 1.77)</td> <td data-bbox="1273 387 1310 409">2.11</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 414 778 436">Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.944)</td> <td data-bbox="1134 414 1246 436">1.04 (0.96, 1.13)</td> <td data-bbox="1273 414 1326 436">59.80</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="512 472 667 495">Cetuximab vs. PBDC</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 499 651 521">Robert Pirker2009</td> <td data-bbox="1134 499 1246 521">0.87 (0.76, 1.00)</td> <td data-bbox="1273 499 1321 521">21.66</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 526 667 548">Charles A. Butts2007</td> <td data-bbox="1134 526 1246 548">0.86 (0.55, 1.34)</td> <td data-bbox="1273 526 1310 548">1.96</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 553 619 575">R. Rosell2007</td> <td data-bbox="1134 553 1246 575">0.71 (0.50, 1.10)</td> <td data-bbox="1273 553 1310 575">2.50</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 580 671 602">Thomas J. Lynch2010</td> <td data-bbox="1134 580 1246 602">0.89 (0.75, 1.05)</td> <td data-bbox="1273 580 1326 602">14.08</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 607 778 629">Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.780)</td> <td data-bbox="1134 607 1246 629">0.87 (0.78, 0.96)</td> <td data-bbox="1273 607 1326 629">40.20</td> </tr> </tbody> </table>	Study ID	HR (95% CI)	% Weight	Small molecule TKIs vs. PBDC			Ulrich Gatzemeier2007 *	1.06 (0.90, 1.23)	15.92	Roy S. Herbst2005 *	1.00 (0.86, 1.16)	17.35	Tony S.K. Mok2009 *	1.09 (0.70, 1.69)	2.00	Roy S. Herbst2004 &	0.99 (0.82, 1.21)	10.26	Giuseppe Giaccone2004 &	1.10 (0.92, 1.32)	12.17	John V. Heymach2008 #	1.15 (0.75, 1.77)	2.11	Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.944)	1.04 (0.96, 1.13)	59.80	Cetuximab vs. PBDC			Robert Pirker2009	0.87 (0.76, 1.00)	21.66	Charles A. Butts2007	0.86 (0.55, 1.34)	1.96	R. Rosell2007	0.71 (0.50, 1.10)	2.50	Thomas J. Lynch2010	0.89 (0.75, 1.05)	14.08	Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.780)	0.87 (0.78, 0.96)	40.20
Study ID	HR (95% CI)	% Weight																																												
Small molecule TKIs vs. PBDC																																														
Ulrich Gatzemeier2007 *	1.06 (0.90, 1.23)	15.92																																												
Roy S. Herbst2005 *	1.00 (0.86, 1.16)	17.35																																												
Tony S.K. Mok2009 *	1.09 (0.70, 1.69)	2.00																																												
Roy S. Herbst2004 &	0.99 (0.82, 1.21)	10.26																																												
Giuseppe Giaccone2004 &	1.10 (0.92, 1.32)	12.17																																												
John V. Heymach2008 #	1.15 (0.75, 1.77)	2.11																																												
Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.944)	1.04 (0.96, 1.13)	59.80																																												
Cetuximab vs. PBDC																																														
Robert Pirker2009	0.87 (0.76, 1.00)	21.66																																												
Charles A. Butts2007	0.86 (0.55, 1.34)	1.96																																												
R. Rosell2007	0.71 (0.50, 1.10)	2.50																																												
Thomas J. Lynch2010	0.89 (0.75, 1.05)	14.08																																												
Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.780)	0.87 (0.78, 0.96)	40.20																																												
	<p data-bbox="507 808 1465 1032">Fig. 2 Overall survival of epidermal growth factor receptor (EGFR)-targeted combination therapies vs. platinum-based doublet chemotherapy (PBDC). *Erlotinib administered, & gefitinib administered, # vandetanib administered, HR hazard ratio, 95% CI 95% confidence interval, HR<1 numerically longer survival than control chemotherapy group, HR>1 numerically shorter survival than control chemotherapy group, 95% CI not including the number 1 statistical difference between groups</p> <p data-bbox="507 1059 1465 1171">PFS: stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie (HR=0.87, 95% KI: 0.76–0.99, p=0.030 bei gleichzeitig hoher Heterogenität I²=68,2%)</p> <p data-bbox="507 1198 1465 1265">ORR: stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie (RR 1.10 95% CI, 1.00–1.20).</p> <p data-bbox="464 1292 951 1326">4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p data-bbox="507 1352 1465 1420">Small-molecule TKIs plus PBDC lead to a slightly additive efficacy compared with PBDC alone</p>																																													
<p data-bbox="236 1458 437 1525">Chen X et al., 2013:</p> <p data-bbox="236 1552 437 1944">Gefitinib or erlotinib as maintenance therapy in patients with advanced stage non-small cell lung cancer: a systematic review [14]</p>	<p data-bbox="464 1444 708 1478">1. Fragestellung</p> <p data-bbox="507 1491 1465 1592">Our aim was to determine the role of maintenance EGFR TKIs in patients with advanced NSCLC and to explore which subgroups of patients who will benefit from EGFR TKIs maintenance.</p> <p data-bbox="464 1603 647 1637">2. Methodik</p> <p data-bbox="523 1653 692 1686">Population:</p> <p data-bbox="523 1711 762 1744">advanced NSCLC</p> <p data-bbox="523 1767 708 1800">Intervention:</p> <p data-bbox="523 1823 679 1856">EGFR TKIs</p> <p data-bbox="523 1879 708 1912">Komparator:</p> <p data-bbox="523 1935 836 1968">Placebo or Observation</p> <p data-bbox="523 1991 692 2024">Endpunkte:</p> <p data-bbox="523 2047 644 2080">PFS, OS</p>																																													

Suchzeitraum:

bis 09/2012

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

5 (2436)

Qualitätsbewertung der Studien:

k.A.

Heterogenitätsuntersuchungen:

I²; keine bedeutsame Heretogenität

3. Ergebnisdarstellung

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

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

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

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

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

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

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

PFS

TKIs (gefitinib and erlotinib) significantly increased progression-free survival (PFS) [hazard ratio (HR) 0.63, 95% confidence interval (CI) 0.50–0.76, I² = 78.1%] and

OS

HR = 0.84 (95% CI 0.76–0.93, I² = 0.0%) compared with placebo or observation.

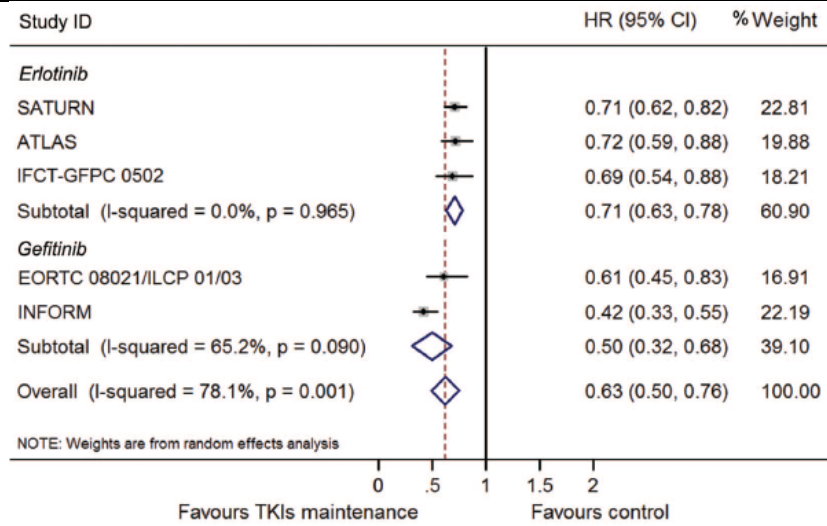
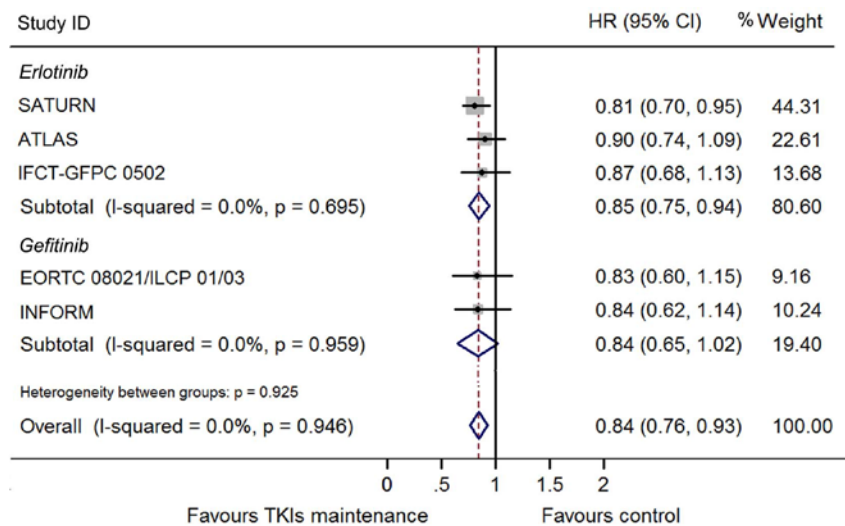
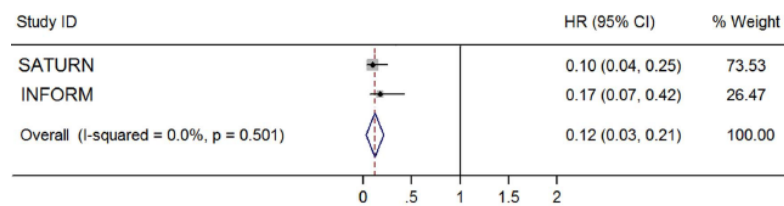


Figure 2. Meta-analysis of hazard ratio (HR) for progression free survival (PFS).



(A) EGFR mut



(B) EGFR wild type

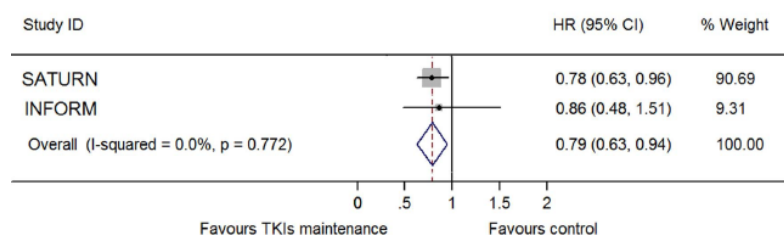


Figure 3. Meta-analysis of hazard ratio (HR) for progression free survival (PFS) according to EGFR mutation status. (A) EGFR mutation positive. (B) EGFR wild type.

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The results show that maintenance therapy with erlotinib or gefitinib produces a significant PFS and OS benefit for unselected patients with advanced NSCLC compared with placebo or observation. Given the less toxicity of TKIs than chemotherapy and simple oral administration, this treatment strategy seems to be of important clinical value.</p>																																																																																										
<p>Des Guetz G et al., 2012:</p> <p>Comparison of the efficacy and safety of single-agent and doublet chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer in the elderly: A meta-analysis [17]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare efficacy (1-Year Overall Survival or OS and Overall Response Rate or ORR) and safety of doublet vs single-agent chemotherapy among elderly patients aged 70 years or more. To assess the comparative efficacy and side effects of regimens including platinum derivatives or not.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: elderly patients (70 years or older) treated for metastatic or advanced NSCLC (stage IV and IIIB)</p> <p>Intervention: doublet-agent chemotherapy</p> <p>Komparator: single-agent chemotherapy</p> <p>Endpunkt: OS, ORR, toxicity</p> <p>Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p>Suchzeitraum: up to 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 (n= 2605)</p> <p>Qualitätsbewertung der Primärstudien: k.A.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Table 1 Main characteristics of the 13 studies included in the meta-analysis.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Number Male/female</th> <th>Patients PS %</th> <th>Median age</th> <th>Charlson score</th> <th>Stage IIIB/IV</th> <th>Pathological type SCC, AC</th> <th>Treatment (dose/mg/m²) schedule</th> <th>Objective response (%)</th> <th>1-Year Overall Survival (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Abe 2011</td> <td>276 193/83</td> <td>>70 yo PS 0-1 = 100%</td> <td>76</td> <td>ND</td> <td>85/191</td> <td>SCC 72 AC 176</td> <td>Docetaxel 60 mg/m² D1 D8 D15/22D vs Docetaxel 20 mg/m² + Cis platin 25 mg/m² D1 D8 D15/28D</td> <td>31/116 (27) 45/117 (38)</td> <td>77/134 (58) 74/138 (54)</td> </tr> <tr> <td>Quoix 2010</td> <td>451 333/118</td> <td>>70 yo PS 0-1 = 73%</td> <td>77</td> <td>1-2: 324 >2: 102</td> <td>88/363</td> <td>SCC 151 AC 229</td> <td>Vinorelbine 30 mg/m² D1 D8/21D vs Gemcitabine 1150 mg/m² D1 D8/21D vs Paclitaxel 90 mg/m² D1 D8 D15 + Carboplatin AUC6 D1/28D</td> <td>23/211 (11) 61/210 (29)</td> <td>61/226 (26) 101/225 (45)</td> </tr> <tr> <td>Karampezis 2010</td> <td>94 82/12</td> <td>>70 yo PS 0-1 = 83%</td> <td>76 (70-92)</td> <td>CIRS-G gr 3/4, 0: 29/65 35 >1: 21</td> <td>29/65</td> <td>SCC34 AC 35</td> <td>Gemcitabine 1200 mg/m² D1 D8/21D vs Gemcitabine 900 mg/m² + Docetaxel 30 mg/m² D1 D8/21D</td> <td>5/45 (11) 13/49 (26)</td> <td>23/45 (51) 32/49 (65)</td> </tr> <tr> <td>Kang 2009</td> <td>83 62/21</td> <td>>70 yo or PS2</td> <td>72</td> <td>ND</td> <td>14/69</td> <td>SCC 16 AC 43</td> <td>Docetaxel 75 mg/m² D1/21D vs Docetaxel 35 mg/m² D1 D8 + Carboplatin AUC 2.5 D1 D8/21D</td> <td>11/42 (26) 8/41 (19)</td> <td>16/42 (38) 11/41 (27)</td> </tr> <tr> <td>Hainsworth 2007</td> <td>345 213/132</td> <td>>65 yo or PS2</td> <td>74 (45-91)</td> <td>ND</td> <td>87/258</td> <td>SCC 67 AC 132</td> <td>Docetaxel 36 mg/m² D1 D8 D15/28D vs Docetaxel 30 mg/m² + Gemcitabine 800 mg/m² D1 D8 D15/28D</td> <td>22/130 (13) 32/132 (18)</td> <td>43/171 (25) 43/174 (25)</td> </tr> <tr> <td>Sederholm 2005</td> <td>119</td> <td>From Phase 3 >70 yo PS 0-1 = 85%</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>Gemcitabine 1250 mg/m² D1 D8 D15/28D vs Gemcitabine 1250 mg/m² + Carboplatin D1 D8 D15 (AUC 5)/28D</td> <td>ND</td> <td>23/57 (44) 25/61 (41)</td> </tr> <tr> <td>Lilenbaum 2005</td> <td>155 106/49</td> <td>From Phase 3 >70 yo PS 0-1 = 82%</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>Paclitaxel 225 mg/m² D1 vs Paclitaxel 35 mg/m² + Carboplatin AUC 2.5 D1 D8/21D</td> <td>16/78 (20) 28/77 (36)</td> <td>24/78 (31) 27/77 (35)</td> </tr> <tr> <td>Comella 2004</td> <td>264 236/28</td> <td>>70 yo PS 0-1 = 65%</td> <td>73</td> <td>1-2: 161 >2: 16</td> <td>93/171</td> <td>SCC 127 AC 71</td> <td>Gemcitabine 1200 mg/m² D1 D8 D15/28D vs Paclitaxel 100 mg/m² D1 D8 D15/28D vs Gemcitabine 1000 mg/m² + Vinorelbine 25 mg/m² D1 D8/21D vs Gemcitabine 1000 mg/m² + Paclitaxel 80 mg/m² D1 D8/21 D</td> <td>11/68 (16) 7/63 (11) 13/68 (19) 18/65 (28)</td> <td>17/68 (25) 13/63 (21) 18/68 (26) 25/65 (38)</td> </tr> </tbody> </table>		Number Male/female	Patients PS %	Median age	Charlson score	Stage IIIB/IV	Pathological type SCC, AC	Treatment (dose/mg/m ²) schedule	Objective response (%)	1-Year Overall Survival (%)	Abe 2011	276 193/83	>70 yo PS 0-1 = 100%	76	ND	85/191	SCC 72 AC 176	Docetaxel 60 mg/m ² D1 D8 D15/22D vs Docetaxel 20 mg/m ² + Cis platin 25 mg/m ² D1 D8 D15/28D	31/116 (27) 45/117 (38)	77/134 (58) 74/138 (54)	Quoix 2010	451 333/118	>70 yo PS 0-1 = 73%	77	1-2: 324 >2: 102	88/363	SCC 151 AC 229	Vinorelbine 30 mg/m ² D1 D8/21D vs Gemcitabine 1150 mg/m ² D1 D8/21D vs Paclitaxel 90 mg/m ² D1 D8 D15 + Carboplatin AUC6 D1/28D	23/211 (11) 61/210 (29)	61/226 (26) 101/225 (45)	Karampezis 2010	94 82/12	>70 yo PS 0-1 = 83%	76 (70-92)	CIRS-G gr 3/4, 0: 29/65 35 >1: 21	29/65	SCC34 AC 35	Gemcitabine 1200 mg/m ² D1 D8/21D vs Gemcitabine 900 mg/m ² + Docetaxel 30 mg/m ² D1 D8/21D	5/45 (11) 13/49 (26)	23/45 (51) 32/49 (65)	Kang 2009	83 62/21	>70 yo or PS2	72	ND	14/69	SCC 16 AC 43	Docetaxel 75 mg/m ² D1/21D vs Docetaxel 35 mg/m ² D1 D8 + Carboplatin AUC 2.5 D1 D8/21D	11/42 (26) 8/41 (19)	16/42 (38) 11/41 (27)	Hainsworth 2007	345 213/132	>65 yo or PS2	74 (45-91)	ND	87/258	SCC 67 AC 132	Docetaxel 36 mg/m ² D1 D8 D15/28D vs Docetaxel 30 mg/m ² + Gemcitabine 800 mg/m ² D1 D8 D15/28D	22/130 (13) 32/132 (18)	43/171 (25) 43/174 (25)	Sederholm 2005	119	From Phase 3 >70 yo PS 0-1 = 85%	ND	ND	ND	ND	Gemcitabine 1250 mg/m ² D1 D8 D15/28D vs Gemcitabine 1250 mg/m ² + Carboplatin D1 D8 D15 (AUC 5)/28D	ND	23/57 (44) 25/61 (41)	Lilenbaum 2005	155 106/49	From Phase 3 >70 yo PS 0-1 = 82%	ND	ND	ND	ND	Paclitaxel 225 mg/m ² D1 vs Paclitaxel 35 mg/m ² + Carboplatin AUC 2.5 D1 D8/21D	16/78 (20) 28/77 (36)	24/78 (31) 27/77 (35)	Comella 2004	264 236/28	>70 yo PS 0-1 = 65%	73	1-2: 161 >2: 16	93/171	SCC 127 AC 71	Gemcitabine 1200 mg/m ² D1 D8 D15/28D vs Paclitaxel 100 mg/m ² D1 D8 D15/28D vs Gemcitabine 1000 mg/m ² + Vinorelbine 25 mg/m ² D1 D8/21D vs Gemcitabine 1000 mg/m ² + Paclitaxel 80 mg/m ² D1 D8/21 D	11/68 (16) 7/63 (11) 13/68 (19) 18/65 (28)	17/68 (25) 13/63 (21) 18/68 (26) 25/65 (38)
	Number Male/female	Patients PS %	Median age	Charlson score	Stage IIIB/IV	Pathological type SCC, AC	Treatment (dose/mg/m ²) schedule	Objective response (%)	1-Year Overall Survival (%)																																																																																		
Abe 2011	276 193/83	>70 yo PS 0-1 = 100%	76	ND	85/191	SCC 72 AC 176	Docetaxel 60 mg/m ² D1 D8 D15/22D vs Docetaxel 20 mg/m ² + Cis platin 25 mg/m ² D1 D8 D15/28D	31/116 (27) 45/117 (38)	77/134 (58) 74/138 (54)																																																																																		
Quoix 2010	451 333/118	>70 yo PS 0-1 = 73%	77	1-2: 324 >2: 102	88/363	SCC 151 AC 229	Vinorelbine 30 mg/m ² D1 D8/21D vs Gemcitabine 1150 mg/m ² D1 D8/21D vs Paclitaxel 90 mg/m ² D1 D8 D15 + Carboplatin AUC6 D1/28D	23/211 (11) 61/210 (29)	61/226 (26) 101/225 (45)																																																																																		
Karampezis 2010	94 82/12	>70 yo PS 0-1 = 83%	76 (70-92)	CIRS-G gr 3/4, 0: 29/65 35 >1: 21	29/65	SCC34 AC 35	Gemcitabine 1200 mg/m ² D1 D8/21D vs Gemcitabine 900 mg/m ² + Docetaxel 30 mg/m ² D1 D8/21D	5/45 (11) 13/49 (26)	23/45 (51) 32/49 (65)																																																																																		
Kang 2009	83 62/21	>70 yo or PS2	72	ND	14/69	SCC 16 AC 43	Docetaxel 75 mg/m ² D1/21D vs Docetaxel 35 mg/m ² D1 D8 + Carboplatin AUC 2.5 D1 D8/21D	11/42 (26) 8/41 (19)	16/42 (38) 11/41 (27)																																																																																		
Hainsworth 2007	345 213/132	>65 yo or PS2	74 (45-91)	ND	87/258	SCC 67 AC 132	Docetaxel 36 mg/m ² D1 D8 D15/28D vs Docetaxel 30 mg/m ² + Gemcitabine 800 mg/m ² D1 D8 D15/28D	22/130 (13) 32/132 (18)	43/171 (25) 43/174 (25)																																																																																		
Sederholm 2005	119	From Phase 3 >70 yo PS 0-1 = 85%	ND	ND	ND	ND	Gemcitabine 1250 mg/m ² D1 D8 D15/28D vs Gemcitabine 1250 mg/m ² + Carboplatin D1 D8 D15 (AUC 5)/28D	ND	23/57 (44) 25/61 (41)																																																																																		
Lilenbaum 2005	155 106/49	From Phase 3 >70 yo PS 0-1 = 82%	ND	ND	ND	ND	Paclitaxel 225 mg/m ² D1 vs Paclitaxel 35 mg/m ² + Carboplatin AUC 2.5 D1 D8/21D	16/78 (20) 28/77 (36)	24/78 (31) 27/77 (35)																																																																																		
Comella 2004	264 236/28	>70 yo PS 0-1 = 65%	73	1-2: 161 >2: 16	93/171	SCC 127 AC 71	Gemcitabine 1200 mg/m ² D1 D8 D15/28D vs Paclitaxel 100 mg/m ² D1 D8 D15/28D vs Gemcitabine 1000 mg/m ² + Vinorelbine 25 mg/m ² D1 D8/21D vs Gemcitabine 1000 mg/m ² + Paclitaxel 80 mg/m ² D1 D8/21 D	11/68 (16) 7/63 (11) 13/68 (19) 18/65 (28)	17/68 (25) 13/63 (21) 18/68 (26) 25/65 (38)																																																																																		

Table 1 (Continued)

	Number Male/female	Patients PS %	Median age	Charlson score	Stage I/II/III/IV	Pathological type SCC, AC	Treatment (dosing/m ²) schedule	Objective response (%)	1-Year OS Survival
Gridelli 2003	698	> 70 yo	74	1-2: 305	209/489	SCC 315	Vinorelbine 30 mg/m ² D1	42/233 (18)	89/233 (3)
	581/117	PS 0-1 = 80%		>2: 315		AC 235	D6/21D vs Gemcitabine 1200 mg/m ² D1	37/233 (16)	65/233 (2)
Fraedl 2001	120	> 70 yo	74 (70-83)	1-2: 69		SCC 57	D6/21D vs Gemcitabine	49/232 (21)	70/232 (3)
	60/60	PS 0-1 = 73%		>2: 22		AC 47	1200 mg/m ² + Vinorelbine 30 mg/m ² D1 D6/21D	9/60 (15)	8/60 (13)
							Gemcitabine	13/60 (22)	18/60 (30)
							1200 mg/m ² + Vinorelbine 30 mg/m ² D1 D6/21D		

SCC: squamous cell carcinoma; AC: adenocarcinoma.

Overall survival:

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

Response rate:

- Overall effect: statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR 1.51; 1.22–1.86; $p < 0.001$; random effect model)
- Platinum-based therapy (4 trials): no statistically significant difference
- Non-platinum-based therapy (5 trials): statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR 1.36, 95% CI: 1.11–1.67; $p = 0.003$; fixed effect model)
- Docetaxel (5 trials): statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR 1.40; 1.07–1.83; fixed effect model)
- Paclitaxel (3 trials): statistically significant difference in favor of doublet therapy ORR (HR 2.32; 1.71–3.15; fixed effect model)

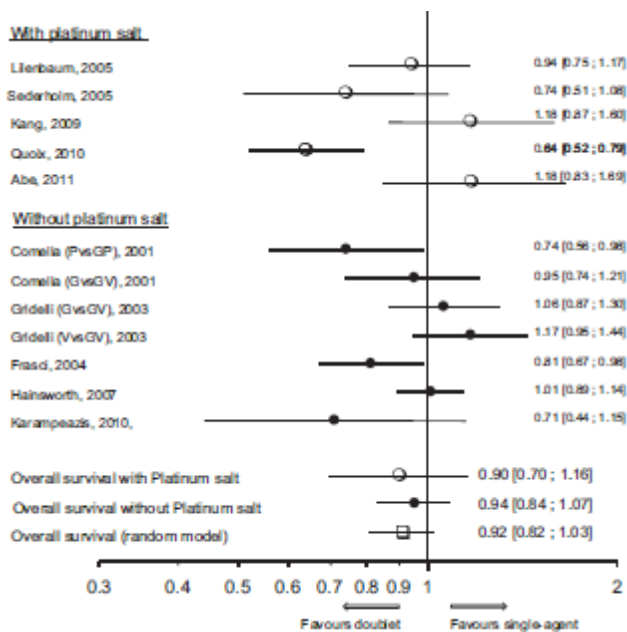


Fig. 2. Forest plot of studies including or not a platinum salt and assessing overall survival. By convention, a Hazard Ratio < 1 corresponds to a higher survival for doublet chemotherapy compared with single agent.

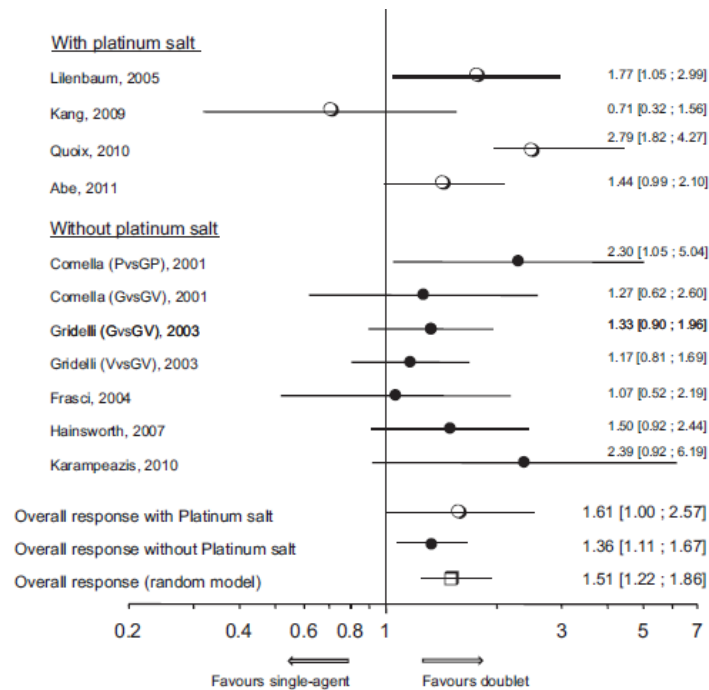


Fig. 3. Forest plot of studies including or not a platinum salt and assessing response rate. By convention, a Hazard Ratio < 1 corresponds to higher response for doublet chemotherapy compared with single agent.

Toxicity:

All grade nausea/vomiting was similar for doublets and single agents, whereas neutropenia, thrombocytopenia and anemia were significantly more frequent for doublets compared with single agents (HRs 1.26, 1.15–1.39, fixed effect model; 1.75, CI 1.11–2.77 random effect model; 1.33, CI 1.17–1.52 fixed effect model respectively; all p inferior to 0.001).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Platinum-based doublets represent the gold standard of chemotherapy of NSCLC. Our MA does not firmly confirm the superiority of platinum-based doublets among elderly patients. The great majority of studies used carboplatin, which seems preferable since it is devoid of renal toxicity.

The benefit to-risk ratio of doublets in advanced NSCLC might be more favorable than that of single agents, at least for doublets including platinum derivatives and in elderly patients with good performance status. Doublets not including platinum derivatives showed an increased toxicity without improving survival and should therefore be avoided in elderly patients with good performance status.

5. Hinweise durch FB Med

Keine Information über Therapielinie

Di Maio M, et al., 2009:

Methodik: Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs mit Metaanalyse.

Meta-Analysis of Single-Agent Chemotherapy Compared with combination Chemotherapy as Second-Line Treatment of advanced non-small-cell lung cancer [19]

Vergleich: Kombinationschemotherapie (Doxetacel+Gemcitabin, Gemcitabin+Irinotecan, Pemetrexed+Carboplatin, Cisplatin+ Irinotecan, Doxetacel + Irinotecan, Doxetacel+Gemcitabin) vs. Monochemotherapie (Doxetacel, Pemetrexed, Cisplatin oder Irinotecan)

Endpunkte:

- Gesamtüberleben,
- Ansprechrate,
- progressionsfreies Überleben,
- Nebenwirkungen

Suchzeitraum:

1997 bis 06/2008

Anzahl der eingeschlossenen Studien / Patienten:

6 (847)

Single agent: n=428; Kombination n= 419

Ergebnisse (basierend auf 6 Studien mit 847 Patienten):

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

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

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

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

- **Gesamtüberleben:** Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen.
- **Ansprechrate:** Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Kombinationschemotherapie (15.1% vs. 7.1%; p=0.0004).

- **Progressionsfreies Überleben:** Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationschemotherapie (14 Wochen vs. 11.7 Wochen; $p=0.0009$; HR: 0.79; 95%KI: 0.68-0.91).
- **Nebenwirkungen:** Es traten stat. signifikant mehr hämatologische (41% vs. 25%; $p<0.0001$) und nicht-hämatologische Nebenwirkungen (28% vs. 22%; $p=0.034$) Grad 3-4 unter der Kombinationschemotherapie auf.

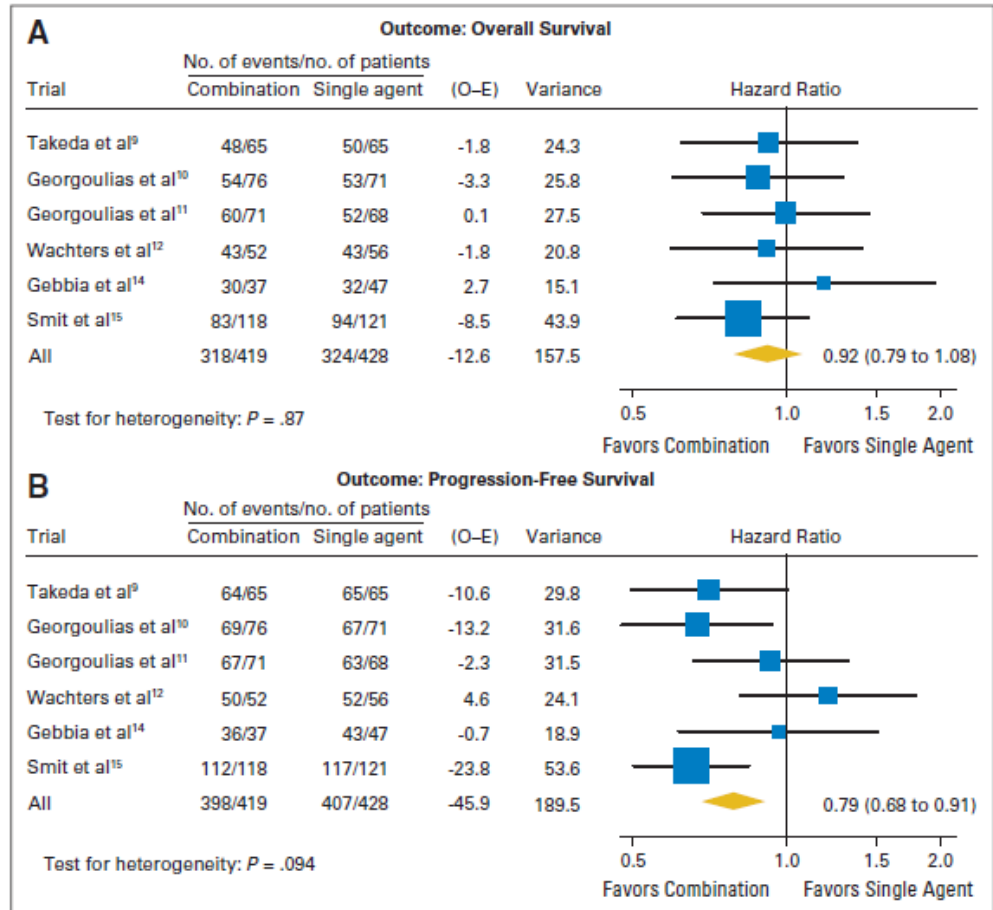


Table 3. Summary of Grade 3-4 Adverse Effects By Treatment

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

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

	<p><u>Fazit der Autoren:</u> 'Doublet chemotherapy as second-line treatment of advanced NSCLC significantly increases response rate and progression-free survival, but is more toxic and does not improve overall survival compared to single-agent.'</p> <p>Hinweis FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in den Behandlungsschemata • no funding information • Col declared • study quality assessed with standardized method • heterogeneity calculated and reported • publication bias seems unlikely
<p>Ganguli A et al., 2013:</p> <p>The impact of second-line agents on patients' health-related quality of life in the treatment for non-small cell lung cancer: a systematic review [20]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This review assessed QOL outcomes of approved, guideline- supported 2L chemotherapy with docetaxel, erlotinib, gefitinib, and pemetrexed in advanced NSCLC.</p> <p>The purpose of this review is to systematically assess the available literature reporting QOL results in clinical trial studies of guideline-supported 2L chemotherapy with docetaxel, erlotinib, gefitinib, and pemetrexed for the treatment for advanced NSCLC.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC</p> <p>Intervention: Patients were treated with docetaxel, pemetrexed, erlotinib, or gefitinib; Second-line (2L)</p> <p>Komparator: Nicht spezifiziert</p> <p>Endpunkte: quality of life (QOL)</p> <p>Suchzeitraum: 2000 bis 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 28 (nicht berichtet; Range: 31 – 1692) RCT und CCT nur Studien mit mehr als 20 Patienten, auf QOL wurde im Abstract oder Titel hingewiesen</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Checklist for Evaluating QOL Outcomes in Cancer Clinical Trials</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen:</p>

Nicht berichtet

3. Ergebnisdarstellung

- 8 - docetaxel
- 4 - erlotinib
- 11 - gefitinib and
- 1 - pemetrexed

Table 1 Overview of the key QOL study features

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

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

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

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

No significant results were found for pemetrexed

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

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

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

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

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

Table 4 Time to deterioration in QOL

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

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

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

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

- Studienqualität sehr heterogen

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

Gao et al., 2009:

A meta-analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer [21]

1. Fragestellung

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

2. Methodik

Population:

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

Intervention:

gemcitabine plus platinum

Komparator:

vinorelbine plus platinum

Endpunkt:

ORR, 1-year survival, toxicity

Method:

systematic review and meta-analysis of RCTs

Suchzeitraum:

1996 bis 2008

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten :

9 (n= 2 186)

3. Ergebnisdarstellung

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

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

Response (8 trials): no statistically significant difference

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

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

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

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

^a Gemcitabine 1250 mg/m² on days 1, 8, 22, and 29 and 600 mg/m² on days 43, 50, 64, and 71.

^b Vinorelbine 25 mg/m² on days 1, 8, 15, 22, and 29 and 15 mg/m² on days 43, 50, 64, and 71.

^c Twenty-eight days every cycle, the rest 21 days every cycle.

^d Karnofsky ≥ 70.

^e Stage III = 100%.

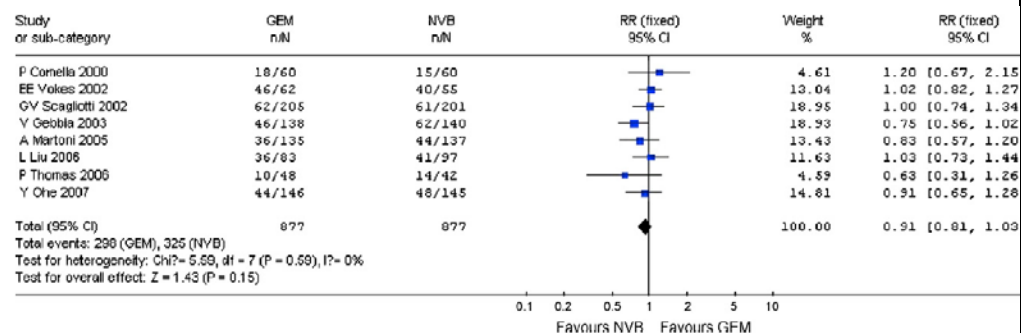


Fig. 2. The overall response rate analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine for advanced NSCLC.

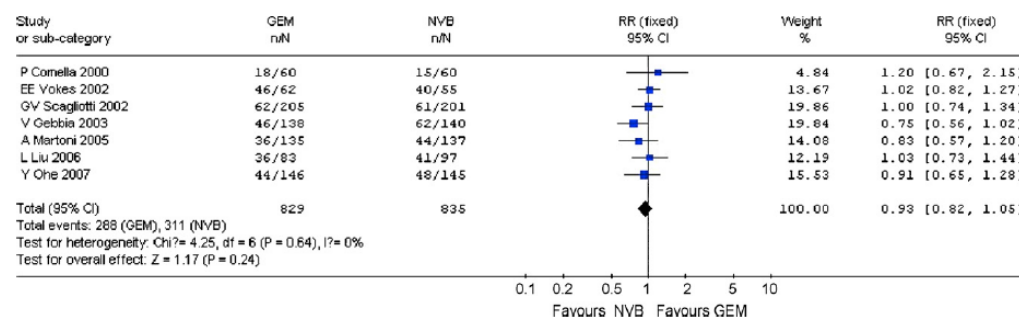


Fig. 3. The sub-analysis of overall response rate of cisplatin plus gemcitabine or vinorelbine for advanced NSCLC.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

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

Gao H et al., 2011:

Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of randomized trials [22]

1. Fragestellung

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

2. Methodik

Population:

advanced NSCLC

Intervention:

erlotinib alone or based combination therapy

Komparator:

other agent or based combination regimen

Endpunkt:

OS, PFS, ORR, toxicity

Methode:

systematic review and meta-analysis of RCTs

Suchzeitraum:

1997 bis 2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

14 (n= 7974)

3. Ergebnisdarstellung

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

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

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

First-line therapy (5 trials)

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

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

PFS (3 trials): no statistically significant difference between erlotinib-based regimens and other regimens. Significant heterogeneity

- The pooled estimate showed a similar PFS when compared with placebo (HR: 0.93; 95% CI: 0.85–1.01; P=0.09)
- a decreased PFS compared with chemotherapy (HR: 1.55; 95% CI: 1.24–1.93; P<0.01)
- but a prolonged PFS compared with placebo as maintenance therapy (HR: 0.71; 95% CI: 0.60–0.83; P<0.01).

Response rate (9 trials, 5.404 patients): no statistically significant difference between erlotinib-based regimens and other regimens. Significant heterogeneity

- The subgroup analysis showed a similar ORR comparing with placebo (OR: 0.90; 95% CI: 0.74–1.09; P=0.29)
- or chemotherapy (OR: 0.33; 95% CI: 0.64–17.36; P=0.15)

	<ul style="list-style-type: none"> • but an increased ORR comparing with placebo as maintenance therapy (OR: 0.47; 95% CI: 0.31–0.70; P<0.01). <p>second/third-line therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • compared with placebo: erlotinib-based regimens also significantly increased ORR (OR: 0.10; 95% CI: 0.02–0.41; P<0.01), prolonged PFS (HR: 0.61; 95% CI: 0.51–0.73; P<0.01), and improved OS (HR: 0.70; 95% CI: 0.58–0.84; P<0.01). • compared with chemotherapy: outcomes were similar between two arms. • compared with PF299804: decreased ORR (OR: 3.87; 95% CI: 1.27–11.81; P=0.02), and shortened PFS (HR: 0.58; 95% CI: 0.49–0.95; P=0.02). <p>Toxicity:</p> <p>All 14 trials including 7261 patients provided results of adverse events. Reported toxicities were analyzed in only 12 trials except for the targeted drugs containing trials. Grade 3/4 diarrhea (OR: 4.87; 95% CI: 3.19–7.44; P<0.01), rash (OR: 28.94; 95% CI: 14.28–58.66; P<0.01), and anemia (OR: 1.39; 95% CI: 1.06–1.82; P=0.02) were significantly prominent in the erlotinib-based regimens.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our findings demonstrate that erlotinib-based regimens significantly increase ORR and improve PFS as a first-line maintenance therapy or as a second/third-line therapy compared with placebo. Thus, the use of erlotinib may be a new effective therapy in treating advanced NSCLC as first-line maintenance therapy or second/third-line therapy compared with best supportive care.</p>
<p>Goffin J et al., 2010:</p> <p>First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review [27]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Evidence for first-line treatment in NSCLC</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with IIIB or IV NSCLC</p> <p>Intervention: chemotherapy (mono and doublet, platinum and non-platinum). First-line</p> <p>Komparator: k.A.</p> <p>Endpunkt: OS, QoL, ORR, toxicity</p> <p>Methode: systematic review of evidence based guidelines, systematic reviews and RCTs</p> <p>Suchzeitraum: up to 2007</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 evidence based guidelines, 10 systematic reviews, 46 RCTs</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

Does Doublet Chemotherapy Consisting of a Platinum Agent Plus a New Agent Improve Outcomes Compared with Doublets Using Older Agents?

Meta-analysis by Baggstrom et al. considered third generation, platinum-based regimens compared with second generation, platinum-based regimens. In a subgroup analysis of six trials (n = 1998) examining only doublet regimens, a 1 -year survival rate risk difference of 6% (95% confidence interval [CI], 2 to 10%) was found in favor of doublet chemotherapy regimens containing platinum and a new agent. Toxicity data were not examined.

Five additional trials not included in the meta-analysis of Baggstrom et al. compared new doublet therapies with older regimens. Only one trial, comparing docetaxel plus cisplatin with vindesine plus cisplatin found superior survival with a newer agent. This trial also found superior QOL in the physical domain for the docetaxel-containing arm.

Does Doublet Chemotherapy Consisting of a Platinum Agent Plus a New Agent Improve Outcomes Compared with a New Single Agent Alone or to a Platinum Agent Alone?

A literature-based meta-analysis of randomized trials by Hotta et al. compared a doublet of platinum plus a new agent with a new agent alone in previously untreated patients with ECOG performance status of 0-2. Included were eight trials involving 2374 patients. Platinum-based doublets improved survival (HR, 0.87; 95% CI, 0.80- 0.94; p < 0.001) and produced a higher response rate (odds ratio [OR]. 2.32; 95% CI. 1.68 -3.20) compared with new single-agent therapy. Platinum-based regimens increased myelosuppression, nephrotoxicity and nausea and vomiting but not treatment-related mortality.

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

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

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

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

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

The meta-analysis of D'Addario et al., which included 14 trials ($n = 3307$), did not find a survival benefit with platinum-based agents over non-platinum chemotherapy regimens (OR, 1.11; 95% CI, 0.096-1.28; $p = 0.17$). Compared with the meta-analysis by Pujol et al., the meta-analysis by D'Addario et al. included trials conducted as early as 1983 (whereas Pujol et al. included trials published in 2002 and onward), included phase II studies, and included platinum combinations using three drugs. There is little trial overlap between the meta-analyses (ie, four trials). The meta-analysis by Pujol et al. is more representative of new agents.

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

The meta-analysis by Jiang et al. showed higher overall response rates with cisplatin-based regimens in two subgroup analyses; platinum plus new drugs (eight trials) and platinum plus the same drug (nine trials) (relative risk [RR], 0.87; 95% CI, 0.78-0.97; $p = 0.01$ and RR, 0.79; 95% CI, 0.70-0.89; $p = 0.0001$, respectively). However, these findings did not translate into significant improvements in 1-year survival among the regimens containing any new agent ($n = 4364$, seven trials) (RR, 0.98; 95% CI, 0.90-1.07; $p = 0.66$) or the same agent ($n = 3752$, six trials) (RR, 0.91; 95% CI, 0.82-1.01; $p = 0.07$).

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

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

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

	<p><u>Which Single New Agent is Most Effective?</u></p> <p>Three RCTs, all focused on patients 70 years or older, compared new single-agent chemotherapies. The agents investigated included gemcitabine, vinorelbine, paclitaxel, and docetaxel. No study found a significant survival benefit. Kudoh et al. reported improved response rate with docetaxel over vinorelbine (22.7 versus 9.9, $p = 0.019$) and an improvement in the overall symptom score (but not global QOL score) in favor of docetaxel. Gridelli et al. found no differences in QOL scores. In general, toxicity was similar between study arms, apart from alopecia.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Despite the plethora of new drug combinations studied, data continue to support the use of a platinum agent plus a new agent as the reference standard. This combination seems to have a slight survival advantage over pairs of new agents, although at a cost of additional toxicity. Among new platinum doublets, no particular combination seems to have demonstrated satisfactory or consistent superiority and any may be chosen. There does seem to be a slight response and survival advantage to cisplatin combinations over carboplatin combinations, although the toxicity profile favors the latter.</p> <p>Both conventional cytotoxic agents and EGFR TKI's have been added to doublet chemotherapy, but neither has improved survival. Conversely, in a population carefully chosen to optimize safety, the addition of bevacizumab, a monoclonal antibody directed against vascular endothelial growth factor, may improve survival. Although it is reasonable to use Bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin in the trial specified population (ie, good performance status [ECOG 0-1], no brain metastasis, no dominant squamous cell histology or hemoptysis, and no history of bleeding diathesis or coagulopathy), data are presently insufficient to recommend that Bevacizumab be used in the general treatment of incurable NSCLC, based on the lack of a confirmatory trial, the toxicity of the treatment, and its cost.</p> <p>The evidence demonstrates that a new single agent improves survival compared with BSC, although not by more than a median of 2 months. When the use of a platinum agent plus a new agent is considered standard, the use of a single agent may be considered for some patients, including patients aged 70 years or older, patients who have a performance status of two, or patients for whom platinum therapy might be contraindicated. Single new agents also seem comparable in terms of survival with older combinations of a platinum and nonplatinum agent, although they also offer better outcomes when they are combined with a platinum agent. Combinations of new agents are not consistently superior to single agents, although these trials are relatively few and limited to the elderly and poor performance status population.</p>
<p>Grossi et al., 2009:</p> <p>Impact of third-generation drugs on the activity of first-</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the relative impact of different third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer by considering both response and progressive disease (PD) rates as outcome measures.</p> <p>2. Methodik</p>

line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach [28]

Population:

pathologically proven advanced NSCLC, no previous treatment for metastatic disease

Intervention:

two-drug regimen containing at least one third-generation agent. Platinum (defined as cisplatin or carboplatin) and nonplatinum combinations were allowed. Third-generation drugs were defined as gemcitabine, vinorelbine, docetaxel, and paclitaxel.

Komparator:

Doublet regimen free of a third generation agent

Endpunkt:

Response rate, disease progression

Methode:

systematic review and meta-analysis of RCTs

Suchzeitraum:

1980 bis 2007

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

45 (n= k.A.)

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien:

k.A.

3. Ergebnisdarstellung

Overall response

(45 trials, 11.231 patients): no statistically significant difference for gemcitabine-, docetaxel-, vinorelbine-, or paclitaxel-containing arms with the corresponding control groups

Disease progression

- Gemcitabine (23 trials, 6.681 patients): statistically significant difference in favor of gemcitabine (OR 0.86, 95% CI, 0.77– 0.95; $p=0.005$)
- Paclitaxel (16 trials, 5.536 patients): statistically significant difference in favor of paclitaxel-free regimens (OR, 1.22; 95% CI, 1.09 –1.37; $p=0.0008$)
- Docetaxel (12 trials, 4.642 patients): no statistically significant difference
- Vinorelbine (23 trials, 6.048 patients): no statistically significant difference

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Different third-generation regimens provide comparable response rates in chemotherapy-naïve patients with advanced NSCLC. Paclitaxel-based third-generation regimens are associated with a significantly higher risk for immediate progression, whereas gemcitabine-containing regimens may provide superior disease control. Given the impact of first-line chemotherapy on the natural history of the disease, the influence of disease control on treatment-free survival, and the recent evidence of a strong correlation between nonprogression and OS, these data should be considered when new studies are designed comparing standard with innovative regimens or combining them with novel compounds.

In view of the results of a cisplatin versus carboplatin meta-analysis, one could object that the apparent superiority of gemcitabine over paclitaxel

	<p>might be a result of the usual association of the two agents with cisplatin versus carboplatin, respectively.</p>
<p>Haaland B, 2014: Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations [29]</p>	<p>1. Fragestellung This meta-analysis compares gefitinib, erlotinib, afatinib, and chemotherapy.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced non–small-cell lung cancer</p> <p>Intervention: gefitinib, erlotinib, or afatinib; first-line therapy</p> <p>Komparator: chemotherapy</p> <p>Endpunkte: PFS, ORR, OS, AEs</p> <p>Suchzeitraum: “last five years” (nicht spezifiziert)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (Gesamtzahl k.A.; Range [42; 251]) Nur: randomized phase 3 clinical trials</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: k.A.</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: I^2 statistics and predictive intervals (PIs)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

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

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

^aOnly the subgroup with *EGFR*-activating mutations considered.

^bp = 0.0001 used to construct conservative standard error.

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

PFS

Hazard ratio meta-estimates

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

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

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

Comparison	Progression-Free Survival	Response	Disease Control	Overall Survival
	HR (95% CI; 95% PI)	OR (95% CI; 95% PI)	OR (95% CI; 95% PI)	HR (95% CI; 95% PI)
Gefitinib vs. chemotherapy	0.44 (0.31–0.63; 0.22–0.88)	4.1 (2.7–6.3; 2.3–7.6)	2.1 (1.3–3.5; 1.2–3.7)	0.99 (0.81–1.21; 0.81–1.21)
Erlotinib vs. chemotherapy	0.25 (0.15–0.42; 0.11–0.55)	8.2 (4.5–15.1; 3.9–17.5)	2.5 (1.4–4.7; 1.3–4.9)	1.06 (0.82–1.37; 0.82–1.37)
Afatinib vs. chemotherapy	0.44 (0.26–0.75; 0.20–0.98)	5.5 (3.4–8.8; 2.9–10.5)	2.9 (1.8–4.6; 1.7–4.8)	1.01 (0.78–1.31; 0.78–1.31)
Erlotinib vs. gefitinib	0.57 (0.30–1.08; 0.24–1.36)	2.0 (0.9–4.1; 0.8–4.7)	1.2 (0.5–2.7; 0.5–2.8)	1.07 (0.77–1.47; 0.77–1.47)
Afatinib vs. gefitinib	1.01 (0.53–1.92; 0.42–2.42)	1.3 (0.7–2.5; 0.6–2.8)	1.4 (0.7–2.7; 0.7–2.8)	1.02 (0.73–1.41; 0.73–1.41)
Erlotinib vs. afatinib	0.56 (0.27–1.18; 0.22–1.46)	1.5 (0.7–3.3; 0.6–3.7)	0.9 (0.4–1.9; 0.4–2.0)	1.05 (0.73–1.51; 0.73–1.51)

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

There was no evidence that gefitinib, erlotinib, or afatinib improved

	<p>overall survival compared with chemotherapy.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Gefitinib, erlotinib, and afatinib out-performed chemotherapy in terms of progression-free survival, overall response rate, and disease control rate. Differences among gefitinib, erlotinib, and afatinib were not statistically significant.</p>
<p>Ibrahim EM, 2010:</p> <p>Frontline gefitinib in advanced non-small cell lung cancer: Meta-analysis of published randomized trials [31]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The inconsistent results and the lack published meta-analysis that systematically examined the overall efficacy of gefitinib in the frontline setting in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), have prompted the current meta-analysis.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Chemotherapy naïve patients with locally advanced or metastatic</p> <p>Intervention: gefitinib-based therapy (GBT)</p> <p>Komparator: placebo or none after initial chemoradiation or chemotherapy induction</p> <p>Endpunkt: OS, PFS, ORR, QoL</p> <p>Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p>Suchzeitraum: k.A.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=4585)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>4 trials compared gefitinib plus chemotherapy vs. chemotherapy alone, 2 trials compared gefitinib alone vs. chemotherapy, 1 trial compared gefitinib plus best supportive care (BSC) vs. BSC alone</p> <p>Overall survival: no statistically significant difference. Statistically significant OS survival for GBT was not demonstrated regardless of tumor histology (adenocarcinoma vs. non-adenocarcinoma), or EGFR mutation status</p> <p>PFS: no statistically significant difference between GBT and control regardless of trials designs (HR = 0.97, 95% CI: 0.78–1.20, p = 0.78), neither was any PFS advantage was found among patients with mutant or wild EGFR.</p> <p>Response rate: no statistically significant difference</p> <p>Quality of life (3 trials): statistically significant difference in favor of GBT. FACT-L questionnaire (OR = 1.38; 95% CI: 1.06-1.79; p = 0.02),</p> <p>TOI questionnaire (OR = 1.87; 95% CI: 1.13-3.09; p = 0.02). Rates of reduction in symptoms, as assessed on the basis of the LCS scores, were similar in patients who received GBT and those randomized to the control groups (OR = 1.14; 95% CI: 0.92-1.42; p = 0.24).</p>

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>GBT cannot be recommended for the management of patients with advanced NSCLC in the first-line setting as compared with other standard interventions in unselected patient population. The significant improvement in QOL shown with GFT would be offset by the involved cost and the potential side effects known to be associated with the use of gefitinib.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Beschreibung zur Evaluation der Qualität der eingeschlossenen Studien • Keine Angabe zum Suchzeitraum. Keine doppelte Datenextraktion
<p>Jiang J et al., 2013:</p> <p>Paclitaxel plus platinum or gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results from 6 randomized controlled trials [37]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to compare the efficacy and toxicity of paclitaxel plus platinum (TP) with gemcitabine plus platinum (GP) in untreated advanced non-small-cell lung cancer by a meta-analysis.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients must be cytologically or pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III–IV stage, patients must be chemotherapy-naive Intervention: paclitaxel plus platinum (TP) Komparator: gemcitabine plus platinum (GP) Endpunkt: efficacy, toxicity Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs Suchzeitraum: bis 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 (n=2.793)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Overall survival (6 trials): no statistically significant difference (RR = 0.99, 95% CI = 0.90–1.09, p = 0.87)</p> <p>Response (6 trials): no statistically significant difference (RR = 0.99, 95 % CI = 0.88–1.13, p = 0.92)</p> <p>Toxicity: Grade 3–4 nausea or vomiting was less frequent in the TP than the GP group (10.5 vs. 17.4 %, RR = 0.53, 95 % CI = 0.35–0.78, p = 0.002). Grade 3–4 sensory neuropathy and fatigue were comparable between the TP and GP arms. Grade 3–4 anemia (8.8 vs. 22.4 %, RR = 0.37, 95 % CI = 0.30–0.45, p<0.00001) and thrombocytopenia (8.8 vs. 47.8 %, RR = 0.20, 95 % CI = 0.14–0.27, p<0.00001) were less frequent in the TP than the GP group.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>As there were no double-blind trials, the highest quality scores of the 6 trials according to Jadad’s method were 3, and all 6 trials scored 3</p> <p>Paclitaxel plus platinum had similar efficacy and less toxicity compared with gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer.</p>
<p>Jiang J et al., 2011:</p>	<p>Methodik: Systematische Literaturrecherche im Jahr 2009 nach RCTs.</p>

<p>Gefitinib versus Docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials [35]</p>	<p>Population: Patienten mit einem NSCLC (Stadium IIIB oder IV), die mindestens ein vorheriges Chemotherapie-Regime erhalten haben, positiver Marker für EGFR-Mutation kein Einschlusskriterium</p> <p>Vergleich: Gefitinib vs. Docetaxel</p> <p>Endpunkte: OS, PFS, ORR, Lebensqualität und Symptomverbesserung, Nebenwirkungen</p> <p>Es wurden insgesamt 4 Studien mit 2 257 Patienten eingeschlossen.</p> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>OS, PFS:</u> keine statistisch signifikanten Unterschiede; keiner statistische Heterogenität • <u>ORR:</u> statistisch signifikanter Vorteil unter Gefitinib gegenüber Docetaxel (RR: 1.58; 95%KI: 1.02-2.45, p = 0.04), bei signifikanter Heterogenität • <u>Lebensqualität und Symptomverbesserung:</u> statistisch signifikanter Vorteil unter Gefitinib hinsichtlich dem FACT-L und dem TOI Fragebogen (RR: 1.55; 95%KI: 1.27-1.88; p = 0.00 / RR: 1.86; 95%KI: 1.43-2.42; p = 0.00), kein Unterschied hinsichtlich einer Verbesserung der Symptomatik • <u>Nebenwirkungen:</u> Stat. signifikant mehr Risiko hinsichtlich Grad 3/4 Neutropenien und Fatigue unter Docetaxel, verglichen mit Gefitinib (OR: 0.02; 95%KI: 0.01-0.03; p=0.00 / OR: 0.47; 95%KI: 0.32-0.70; p=0.00). Gegensätzlich zeigte sich ein stat. signifikanter Nachteil unter Gefitinib gegenüber Docetaxel hinsichtlich Grad 3/4 Hautausschlägen (OR: 2.87; 95%KI: 1.24-6.63; p=0.01). Grad 3/4 Erbrechen, Übelkeit und Durchfälle waren vergleichbar zwischen den Gruppen. <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>‘Although similar OS and PFS, gefitinib showed an advantage over docetaxel in terms of objective response rate, QoL and tolerability. Therefore, gefitinib is an important and valid treatment option for previously treated advanced non-small-cell lung cancer patients.’</i></p> <p>Hinweise FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Notwendigkeit der EGFR-Mutation nicht diskutiert • Ergebnisse nicht nach Erst- oder Zweitlinientherapie unterschieden • Acknowledgements: analysis supported by a grant from the scientific research foundation of Huashan Hospital Fudan University • all authors indicated no potential conflicts of interest • heterogeneity calculated and reported • publication bias was not found
<p>Jiang J et al., 2013:</p> <p>Non-platinum doublets were as effective as platinum-</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim was to compare the efficacy between doublets of third-generation agents (non-platinum) and doublets of platinum plus a third-generation agent (platinum-based) for chemotherapy-naïve advanced non-smallcell lung cancer (NSCLC).</p> <p>2. Methodik</p>

based doublets for chemotherapy-naïve advanced non-small-cell lung cancer in the era of third-generation agents [36]

Population:

- cytologically or pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III–IV stage and
- chemotherapy-naïve

Intervention:

non-platinum doublets (two-thirdgeneration agents combination)

Komparator:

platinum-based doublets (cisplatin or carboplatin combined with a thirdgeneration agent)

Endpunkte:

Primär: OS, sekundär: PFS, RR; toxicity

Suchzeitraum:

2000 bis 2010

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

16 (Gesamtzahl k.A.)

Qualitätsbewertung der Studien:

assessed with the components recommended by the Cochrane Collaboration

Heterogenitätsuntersuchungen:

Cochran Q statistic

Kein Hinweis auf Publikationsbias (Begg's funnel plot)

3. Ergebnisdarstellung

Table 1 The characteristics of the 16 studies included in the meta-analysis										
Study	Regimens	ITT(n)	E(n)	Male (%)	PS0-1 (%)	Median age	SCC (%)	Stage IV (%)	MST (95 % CI) (m)	
<i>VG regimens versus platinum-based regimens subgroup</i>										
Gridelli et al. (2003)	V 30 mg/m ² d1,8 + DDP 80 mg/m ² d1 or G 1,200 mg/m ² d1,8 + DDP 80 mg/m ² d1	252	250	81	87	62	34	80.0	8.9 (8.2-10.5)	
	G 1,000 mg/m ² d1,8 + V 25 mg/m ² d1,8	251	251	78	87	61	35	81.0	7.5 (7.0-9.1)	
Likenbaum et al. (2005)	T 200 mg/m ² d1 + CBP AUC 6 d1	83	83	51	84	63	-	81.0	8.6 (7.0-10.6)	
	V 25 mg/m ² d1,8 + G 1,000 mg/m ² d1,8	82	82	62	87	66	-	82.0	7.8 (5.7-12.03)	
Tan et al. (2005)	V 30 mg/m ² d1,8 + CBP AUC 5 d1	159	139	77.4	99.3 ^a	60	34	-	8.6	
Yamamoto et al. (2006)	V 25 mg/m ² d1,8 + G 1,000 mg/m ² d1,8	157	140	73.2	100 ^c	59	31.8	-	11.5	
	G 1,000 mg/m ² d1,8 + CBP AUC 5 d1	64	64	67.2	100	60	32.8	75.0	14.4	
	G 1,000 mg/m ² d1,8 + V 25 mg/m ² d1,8	64	64	65.6	100	62	25	75.0	12.8	
<i>VT regimens versus platinum-based regimens subgroup</i>										
Stathopoulos et al. (2004)	T 175 mg/m ² d1 + CBP AUC 6 d1	185	185	86.5	80	65	36.8	55.1	11 (10-12)	
Jahnke et al. (2011)	T 135 mg/m ² d1 + V 25 mg/m ² d1 ^a	175	175	86.9	82.9	65	30.9	53.1	10 (8-11)	
	T 175 mg/m ² d1 + CBP AUC 5 d1	16	11	43.7	81.2 ^a	58.5	25	91.8	9 (5.8-12.2)	
	T 175 mg/m ² d1 + V 20 mg/m ² d1,8	15	9	46.6	93.2 ^a	62	13.3	87.5	12 (2.1-21.9)	
	T 100 mg/m ² d1,8,15 + CBP AUC 5 d1 ^b	15	13	86.6	86.6 ^a	56	0	100	4 (2.1-5.9)	
	T 100 mg/m ² d1,8,15 + V 15 mg/m ² d1,8,15 ^b	15	8	66.7	100 ^c	59	13.3	86.6	5 (1.5-8.5)	
<i>GT regimens versus platinum-based regimens subgroup</i>										
Kosmidis et al. (2002)	T 200 mg/m ² d1 + CBP AUC 6 d1	252	238	87	86	63	31	62	10.4 (8.8-12)	
	G 1,000 mg/m ² d1,8 + T 200 mg/m ² d1	257	241	88	88	62	40	61	9.8 (8.0-11.7)	
Smit et al. (2003)	T 175 mg/m ² d1 + DDP 80 mg/m ² d1	159	159	59.7	88	57	18.9	81.8	8.1 (6.2-9.9)	
	G 1,250 mg/m ² d1,8 + DDP 80 mg/m ² d1	160	160	70.6	88.8	57	25.6	78.8	8.9 (7.8-10.5)	
	G 1,250 mg/m ² d1,8 + T 175 mg/m ² d1	161	161	68.3	88.2	56	21.7	82.0	6.7 (5.9-7.6)	
Kosmidis et al. (2008)	G 1,000 mg/m ² d1,8 + CBP AUC 6 d1	227	189	81	100	63	29.5	86	10.5	
	G 1,000 mg/m ² d1,8 + T 200 mg/m ² d1	225	183	86	100	63	26	87	10.0	
Treat et al. (2010)	G 1,000 mg/m ² d1,8 + CBP AUC 5.5 d1	379	379	58.3	99.5	64.1	17.7	90.0	7.9 (7.1-9.2)	
	T 225 mg/m ² d1 + CBP AUC 6 d1	379	379	60.9	98.9	64.1	19.6	89.4	8.7 (7.7-9.9)	
	G 1000 mg/m ² d1,8 + T 200 mg/m ² d1	377	377	62.6	99.2	64.3	16.1	89.9	8.5 (7.6-10.0)	
<i>GD regimens versus platinum-based regimens subgroup</i>										
Georgoulas et al. (2001b)	D 100 mg/m ² d1 + DDP 80 mg/m ² d2	219	205	89	89	61	66 ^d	63.0	10.0	
	G 1,100 mg/m ² d1,8 + D 100 mg/m ² d8	222	201	87	87	62	63 ^d	65.0	9.5	
Georgoulas et al. (2005)	V 30 mg/m ² d1,8 + DDP 80 mg/m ² d8	204	204	88	90	64	46	64.0	9.7 (8.3-11.2)	
	G 1,000 mg/m ² d1,8 + D 100 mg/m ² d8	209	209	89	89	63	38	62.0	9.0 (7.7-10.2)	

Study	Regimens	ITT(n)	E(n)	Male (%)	PS0-1 (%)	Median age	SCC (%)	Stage IV (%)	MST (95 % CI) (m)
Pujol et al. (2005)	V 30 mg/m ² d1,8,15,22 + DDP 100 mg/m ² d1 ^b	156	140	79.5	91.7 ^f	57	23.7	85.9	9.6 (8.1–12.2)
	G 1,000 mg/m ² d1,8 + D 85 mg/m ² d1 ^c	155	142	80	92.3 ^f	60	31.6	78.7	11.1 (9.6–12.5)
Katakami et al. (2006)	D 60 mg/m ² d1 + DDP 80 mg/m ² d1	68	67	66.2	100	65	26.5	73.5	11.4
	D 60 mg/m ² d8 + G 800 mg/m ² d1,8	63	60	65.1	100	61	28.6	74.6	13.7
Rigas et al. (2008)	D 75 mg/m ² d1 + CBP AUC 6 d1	930 ^d	–	–	–	–	–	–	7.9
	G 1,000 mg/m ² d1,8 + D 40 mg/m ² d1,8	–	–	–	–	–	–	–	7.9
Rubio et al. (2009)	G 1,250 mg/m ² d1,8 + DDP 75 mg/m ² d1	56	55	80	83.3	59.9	–	81.8	8.9 (6.3–10.5)
	G 1,000 mg/m ² d1,8 + D 85 mg/m ² d1	52	50	90	84	61.4	–	86.0	8.9 (3.9–10)

ITT intention-to-treatment, E(n) numbers eligible for evaluation, PS performance status according to Zubrod-ECOG-WHO, SCC squamous cell cancer, MST median survival time, CI confidence interval, V vinorelbine, G gemcitabine, platinum-based platinum-based doublet regimens, DDP cisplatin, CBP carboplatin, AUC area under curve, T paclitaxel, D docetaxel, – data cannot be acquired

^a repeated every 2 weeks, maximum treatment of 9 cycles

^b repeated every 4 weeks, maximum treatment of 6 cycles

^c repeated every 3 weeks, maximum treatment of 8 cycles; other regimens not noted, repeated every 3 weeks, maximum treatment of 6 cycles

^d number of the patients in both group

^e performance status over 80 according to Karnofsky

^f performance status over 70 according to Karnofsky

^g Non-adenocarcinoma

OS

pooled HR f (HR = 1.03, 95 % CI = 0.98–1.08, p = 0.29)

RR

Pooled RR = 0.99, 95 % CI = 0.90–1.08, p = 0.24

PFS

pooled HR : platinum-based doublets might have an advantage in PFS compared with non-platinum doublets (HR = 1.06, 95 % CI = 1.01–1.12, p = 0.03).

Toxicity

- The Grade 3–4 nausea or vomiting, anemia, neutropenia, thrombocytopenia, alopecia, and hearing loss of **vinorelbine plus gemcitabine** may be less frequent than platinum-based doublets, while grade 3–4 constipation of vinorelbine plus gemcitabine may be more frequent than platinum-based doublets.
- The grade 3–4 toxicity of **vinorelbine plus paclitaxel** may be comparable with platinum-based doublets excepted for neutropenia and allergy, which might be more frequent in **vinorelbine plus paclitaxel** group.
- **Gemcitabine plus paclitaxel** was more tolerable than platinum-based doublets on the whole according to anemia, neutropenia, thrombocytopenia except grade 3–4 peripheral neuropathy and alopecia.
- **Gemcitabine plus carboplatin** caused especially more grade 3–4 anemia, neutropenia, thrombocytopenia and hemorrhage than gemcitabine plus paclitaxel.
- **Gemcitabine plus docetaxel** caused less nausea or vomiting, diarrhea, anemia and neutropenia, but more lung toxicity than platinum-based doublets.

	<ul style="list-style-type: none"> • Vinorelbine plus cisplatin may cause more grade 3–4 peripheral neuropathy than gemcitabine plus docetaxel. <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Non-platinum doublets were as effective as platinum-based doublets with different toxicity profile for chemotherapy-naïve advanced NSCLC in the era of thirdgeneration agents.</p>
<p>June KL et al., 2014</p> <p>Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis [38]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Current guidelines recommend both epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and cytotoxic chemotherapy drugs as standard treatment options for patients with wild-type (WT) <i>EGFR</i> who were previously treated for non-small cell lung cancer (NSCLC). However, it is not clear that EGFR TKIs are as efficacious as chemotherapy in patients with WT <i>EGFR</i>.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>Patients with advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV)</p> <p>Intervention:</p> <p>first-generation EGFR TKI (erlotinib and gefitinib)</p> <p>Komparator:</p> <p>chemotherapy</p> <p>Endpunkte:</p> <p>OS, OR, PFS</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>Bis 12/2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <p>11 (1605)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>Risk of bias assessment (supplement)</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen:</p> <p>I^2</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

Table. Characteristics of the Included Randomized Controlled Trials Comparing EGFR TKI With Chemotherapy

Source	Line of Treatment	Experimental Drugs	Dominant Ethnicity, No. (%)	Age, Median (Range), y	Adeno-carcinoma, No. (%)	EGFR Mutation Analysis	No. of Patients				Follow-up Duration, Median (Range), mo
							TKI Group		Control Group		
							EGFR WT ^a	Total ^b	EGFR WT ^a	Total ^b	
INTEREST, ^{12,27} 2008 and 2010	Second or later	Gefitinib vs Docetaxel	White 1090 (74.4)	61 (20-84)	830 (56.6)	Direct sequencing	106	733	123	733	7.6 (NR)
IPASS, ^{5,28} 2009 and 2011	First	Gefitinib vs paclitaxel + carboplatin	Asian 1214 (99.8)	57 (24-84)	1214 (99.8)	ARMS	91	609	85	608	17.0 (NR)
ML20322, ²⁹ 2012	First	Erlotinib vs vinorelbine (oral)	Asian (100)	77 (70-90)	73 (64.6)	Direct sequencing	21	57	15	56	13.0 (NR)
TITAN, ¹³ 2012	Second	Erlotinib vs docetaxel or pemetrexed	White 362 (85.4)	59 (22-80)	210 (49.5)	Direct sequencing	75	203	74	221	27.9 vs 24.8 ^c (0.0-50.3)
First-SIGNAL, ³⁰ 2012	First	Gefitinib vs gemcitabine + cisplatin	Asian (100)	57 (19-74)	313 (100)	Direct sequencing	27	159	27	154	35.0 (19.3-49.4)
TORCH, ¹⁴ 2012	First	Erlotinib vs gemcitabine + cisplatin	Non-Asian 736 (96.8)	62 (27-81)	422 (55.5)	Direct sequencing + fragment analysis + MS	119	380	117	380	24.3 (NR)
KCSG-LU08-01, ³¹ 2012	Second	Gefitinib vs pemetrexed	Asian (NR)	NR (30-78)	141 (100)	Direct sequencing	18	71	20	70	15.9 (NR)
CT/06.05, ³² 2013	Second or third	Erlotinib vs pemetrexed	White (NR)	66 (37-86)	257 ^d (77.4)	Direct sequencing	55 ^e	179	57 ^e	178	29.0 vs 27.3 ^c (NR)
TAILOR, ¹⁵ 2013	Second	Erlotinib vs docetaxel	White 217 (99.1)	67 (35-83)	155 (70.8)	Direct sequencing + fragment analysis	109	112	110	110	33.0 (NR)
DELTA, ³³ 2013	Second or third	Erlotinib vs docetaxel	Asian (NR)	67 (31-85)	207 (68.8)	Highly sensitive PCR-based method ^{4,3}	109	150	90	151	(NR)
CTONG-0806, ³⁴ 2013	Second	Gefitinib vs pemetrexed	Asian (NR)	57 (24-78)	151 (96.2)	Direct sequencing	81	81	76	76	(NR)

Abbreviations: ARMS, amplification-refractory mutation system; EGFR, epidermal growth factor receptor; MS, mass spectrometry; NR, not reported; PCR, polymerase chain reaction; TKI, tyrosine kinase inhibitors; WT, wild type.

^a Numbers used in the analyses of progression-free survival.

^b Numbers of randomized patients.

^c TKI group vs chemotherapy group.

^d Number of nonsquamous histology (number of adenocarcinoma was not available).

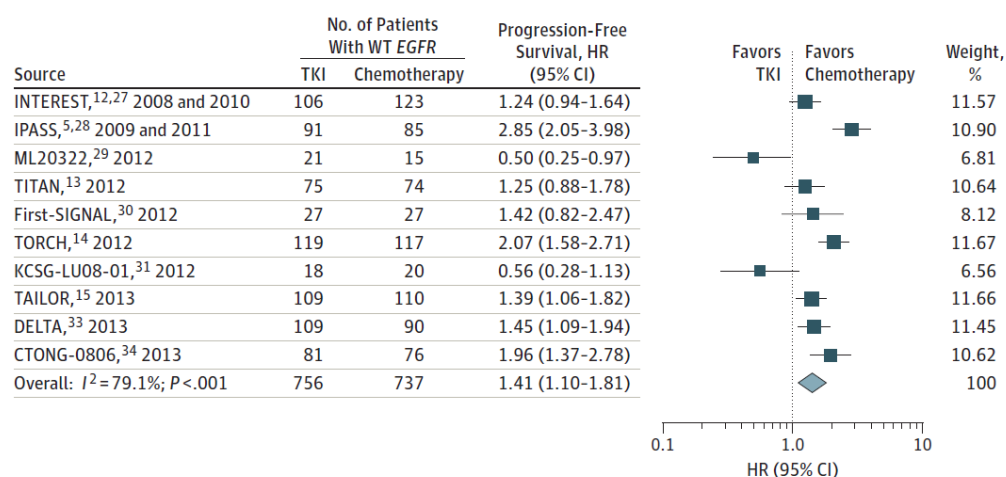
^e Numbers used in the analyses of time to progression.

All 11 trials were open-labeled

PFS

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

Figure 2. Progression-Free Survival From the 10 Randomized Controlled Trials Comparing EGFR TKI With Chemotherapy

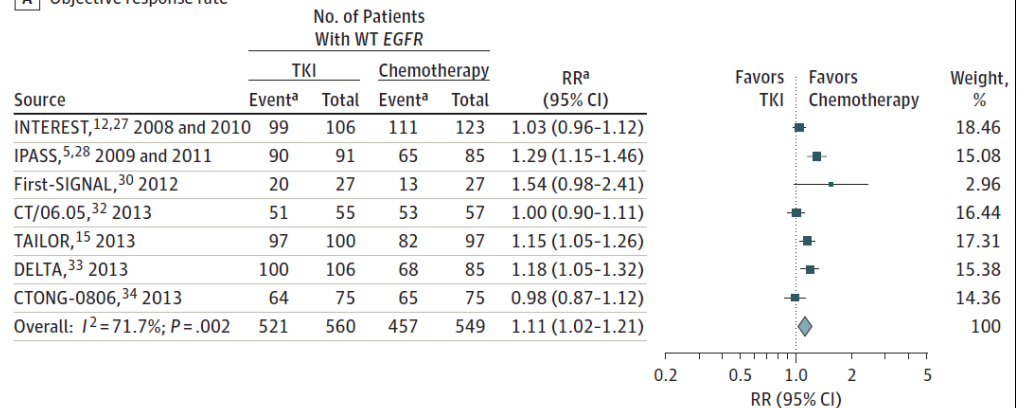


The size of the data markers (squares) corresponds to the weight of the study in the meta-analysis. The treatment effects were calculated with a random-effects model.

OR

OR was significantly higher with chemotherapy (92/549, 16.8%) compared with TKI (39/540, 7.2%; RR of nonresponse for TKI, 1.11; 95% CI, 1.02-1.21)

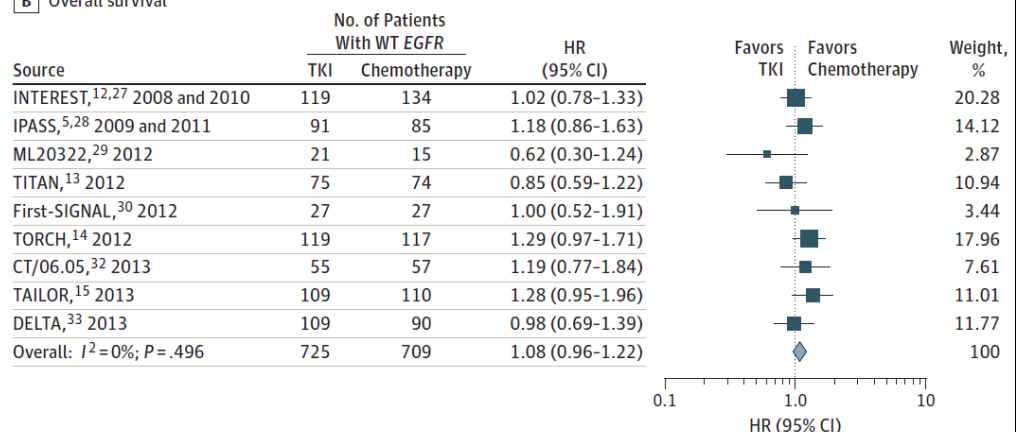
A Objective response rate



OS

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

B Overall survival



Subgruppen

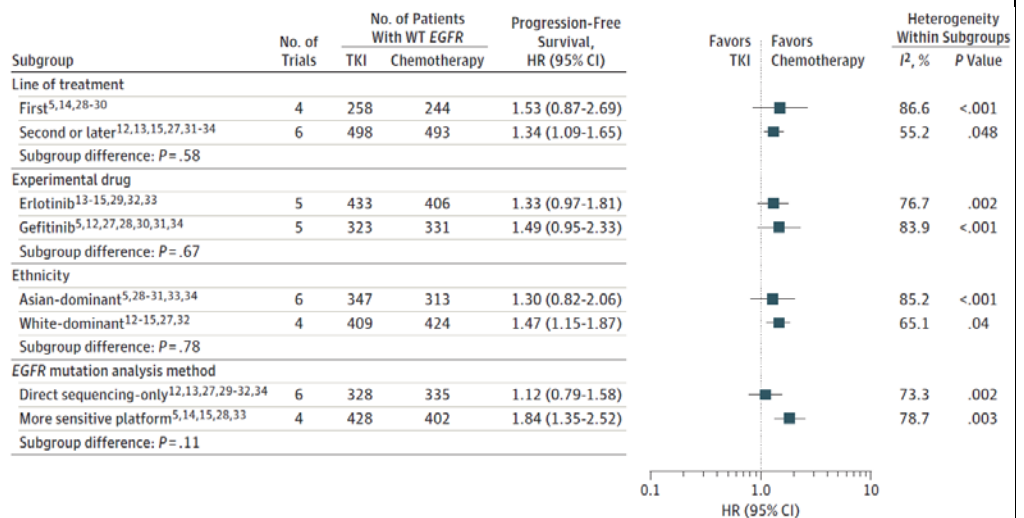


Figure 4. Subgroup Analyses for Progression-Free Survival According to the Line of Treatment (First vs Second or Later), EGFR TKI Agents, Ethnicity, and EGFR Mutation Analysis Methods for Patients With WT EGFR

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Among patients with advanced NSCLC harboring WT <i>EGFR</i>, conventional chemotherapy, compared with first-generation EGFR TKI, was associated with improvement in PFS but not overall survival.</p> <p>Limierierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a large number of trials had available data on the <i>EGFR</i> mutation status in only a small portion of the enrolled patients • toxicity: not possible to perform an analysis to deal with such a concern because reports of adverse events from each subgroup were not available
<p>Ku GY et al., 2011:</p> <p>Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III trials [39]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To perform a meta-analysis of the most updated results of these studies to better quantify the toxicities and clinical benefits of gefitinib over chemotherapy.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>advanced (stage IIIB/IV) NSCLC</p> <p>Intervention:</p> <p>gefitinib</p> <p>Komparator:</p> <p>chemotherapy</p> <p>Endpunkte:</p> <p>PFS, OS, ORR, toxicity</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>k.A.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <p>5 (1617)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>k.A.</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen:</p> <p>k.A.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

Table 1
Patient demographics.

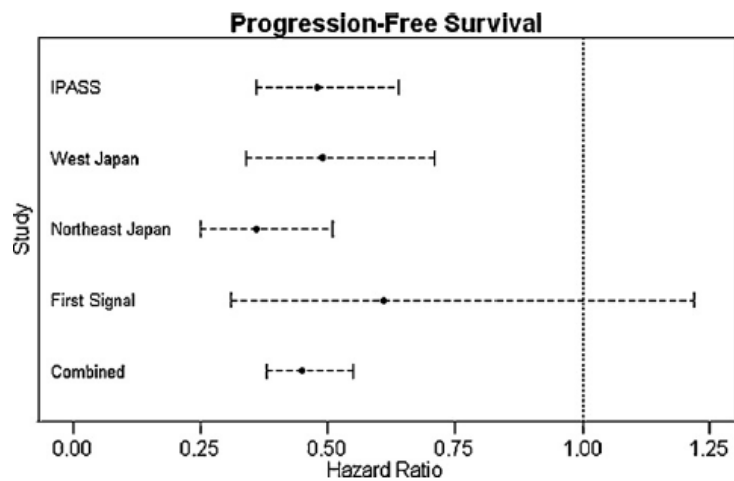
Characteristic	Gefitinib (n=809) [*]	Chemotherapy (n=808) [*]
Sex		
Male	194 (24%)	194 (24%)
Female	615 (76%)	614 (76%)
Smoking history		
Never	707 (87%)	692 (86%)
Former/current	102 (13%)	116 (14%)
ECOG/WHO performance status		
0	267 (33%)	270 (33%)
1	480 (59%)	471 (58%)
2	62 (8%)	67 (8%)
Stage		
IIIB	175 (22%)	174 (22%)
IV/recurrent	634 (78%)	633 (78%)
Unknown	0	1 (0%)

ECOG/WHO, Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization.

^{*} Complete demographic data are available only for the North-East Japan, West Japan and IPASS studies.

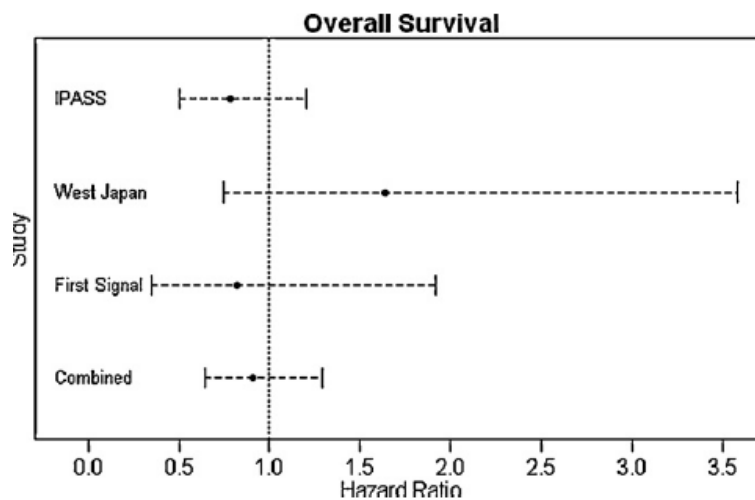
PFS

While median PFS was not different compared to the chemotherapy group (5.7 vs. 5.8 months), the 12-month PFS rate was 25% vs. 7% respectively (hazard ratio for progression 0.74, $p < 0.001$).



OS

hazard ratio 1.64, $p = 0.211$



	<p>QoL</p> <p>QoL was analyzed in both the IPASS and first-SIGNAL studies. In the IPASS study, QoL was analyzed using the FACT-L, TOI and LCS instruments. The gefitinib group had better QoL and nominal symptom reduction compared to the chemotherapy group, with odds ratios (p values) for the respective measures of 1.34 (0.01), 1.78 (<0.001) and 1.13 (0.30).</p> <p>Toxicity</p> <p>Representative toxicities include fatigue, which was significantly more common in the chemotherapy arms. In the North-East Japan, West Japan and IPASS studies, the cumulative incidence of fatigue of any grade in the gefitinib arms was 18% (148 of 808) vs. 46% (363 of 790) in the chemotherapy arms (odds ratio 0.24, $p < 10^{-15}$). Nausea was also more common in the chemotherapy arms of the North-East Japan and IPASS trials, where 51% (344 of 677) of the patients experienced any grade nausea vs. 17% (116 of 694) in the gefitinib arms (odds ratio 0.19, $p < 10^{-15}$). Patients receiving chemotherapy also experienced significantly more myelosuppression. As an example, the incidence of all-grade and grade ≥ 3 neutropenia was much less common in the gefitinib arms (7% vs. 84% and 3% vs. 69%, respectively). Across the studies, the odds ratio for grade ≥ 3 neutropenia for gefitinib vs. chemotherapy was 0.01 ($p < 10^{-15}$).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The results of our metaanalysis confirm the results of the individual trials: initial gefitinib is associated with a higher ORR and PFS as well as superior toxicity and QoL profiles as compared to chemotherapy. These benefits are seen in Asian patients who are selected by clinicopathologic characteristics associated with the presence of an EGFR mutation but are even more pronounced in patients with known EGFR mutations. In these studies, there was no OS benefit for upfront gefitinib over chemotherapy, quite possibly because most patients treated initially with chemotherapy received and benefited from an EGFR TKI at progression.</p>
<p>Lee CK et al., 2013:</p> <p>Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis [40]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We examined the impact of EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations</p> <p>Intervention: of EGFR-TKIs monotherapy, EGFR-TKIs and chemotherapy</p> <p>Komparator: chemotherapy, placebo, best supportive care</p> <p>Endpunkt: PFS, OS</p> <p>Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs</p>

Suchzeitraum:

2004 bis 2012

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

23 (n=14 570)

Bewertung der Studienqualität der Primärstudien:

k.A.

3. ErgebnisdarstellungFirst-line therapy (13 trials)

Overall survival: no statistically significant difference between EGFR-TKI-based therapy and other therapy. Neither for EGFRmut+ patients (11 trials) nor for EGFRmut- patients (6 trials).

PFS:

- EGFRmut+ patients (12 trials): statistically significant difference in favor of EGFR-TKI-based therapy (HR = 0.43; 95% CI = 0.38 to 0.49; p < 0.001)
- EGFRmut- patients (7 trials): no statistically significant difference
- Sensitivity analysis (EGFR-TKIs combined with chemotherapy vs. chemotherapy alone): statistically significant difference in favor of EGFR-TKI-based therapy (EGFRmut+: HR = 0.54, 95% CI = 0.30 to 0.95, p = 0.04; EGFRmut-: HR = 0.82, 95% CI = 0.68 to 0.98, p = 0.03)
- Sensitivity analysis (EGFR-TKIs monotherapy vs. chemotherapy): statistically significant difference in favor of EGFR-TKI-based therapy in EGFRmut+ subgroup (HR = 0.42; 95% CI = 0.37 to 0.48; p < 0.001). Increased risk in the EGFRmut- subgroup (HR = 1.56; 95% CI = 1.36 to 1.80; p < 0.001)

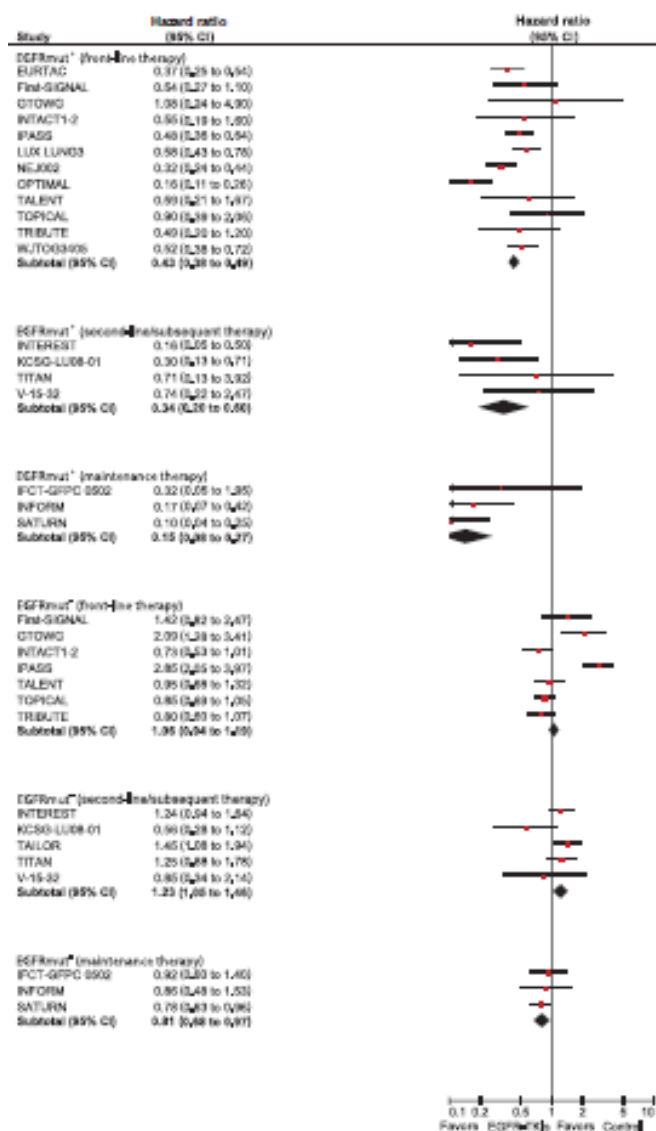


Figure 2. Forest plot of hazard ratios comparing progression-free survival in subgroups of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive (EGFRmut+) and EGFR mutation-negative (EGFRmut-) patients who received EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) vs control.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Treatment with EGFR-TKIs statistically significantly delays disease progression in EGFRmut+ patients but has no demonstrable impact on OS. These findings support assessment of EGFR mutation status before initiation of EGFR-TKIs treatment and indicate that EGFR-TKIs should be considered as front-line therapy in EGFRmut+ patients with advanced NSCLC.

Lee JK et al., 2014:

Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small

1. Fragestellung

To determine the association between first-generation EGFR TKI vs chemotherapy and survival in advanced NSCLC patients with WT EGFR.

2. Methodik

Population:

advanced NSCLC with wild type (WT) EGFR

Intervention:

EGFR TKI

<p>cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis [41]</p>	<p>Komparator: conventional chemotherapy</p> <p>Endpunkte: primary - progression-free survival (PFS), secondary - objective response rate, overall survival</p> <p>Suchzeitraum: through December 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11/1 605 (7 studies on second line treatment or later)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: not mentioned</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: χ^2 statistic used, I² statistic also calculated, predefined subgroup analyses performed: line of treatment (first vs second or later), experimental drug (erlotinib vs gefitinib), ethnicity (Asiandominant vs white-dominant trials), and EGFR mutation analysis method (direct sequencing only vs more sensitive platforms; eg, fragment length analysis, amplificationrefractory mutation system, and mass spectrometric genotyping)</p> <p>„Publication bias“: funnel plot method togetherwith the Egger test for asymmetry to assess the possibility of publication bias</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • among patients with WT EGFR tumors, chemotherapy associated with improvement of PFS, compared with TKI (HR for TKI, 1.41; 95%CI, 1.10-1.81) • No statistically significant subgroup difference was identified in terms of line of treatment (first-line vs. second- or later-line), experimental drug, dominant ethnicity, or EGFR mutation analysis method • association of chemotherapy with improvement in PFS also significant in second- or later-line trials (HR, 1.34; 95%CI, 1.09-1.65) • objective response rate higher with chemotherapy (92/549, 16.8%, vs 39/540, 7.2%, for TKI; relative risk for TKI, 1.11; 95%CI, 1.02-1.21) • no statistically significant difference observed with respect to overall survival (HR for TKI, 1.08; 95%CI, 0.96-1.22) <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Among patients with advanced NSCLC harboring WT EGFR, conventional chemotherapy, compared with first-generation EGFR TKI, was associated with improvement in PFS but not overall survival.</p>
<p>Li C et al., 2010:</p>	<p>1. Fragestellung</p>

<p>Gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a literature-based meta-analysis [42]</p>	<p>To compare the activity, efficacy, and toxicity of gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel in patients with untreated advanced NSCLC.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients were confirmed pathologically to have NSCLC and to be in clinical stage III or IV.</p> <p>Intervention: gemcitabine plus paclitaxel</p> <p>Komparator: carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel</p> <p>Endpunkt: survival, ORR, toxicity</p> <p>Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p>Suchzeitraum: up to 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2.186):</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Survival: no statistically significant difference</p> <p>ORR: statistically significant difference in favor of gemcitabine plus paclitaxel (OR = 1.20; 95% CI = 1.02–1.42; p = 0.03, I²=0%)</p> <p>Toxicity: Grade 3–4 nausea and vomiting are similar, while significant decreases in grade 3–4 neutropenia, anemia, and thrombocytopenia were observed with the gemcitabine and paclitaxel combination</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren We conclude that adding carboplatin to either gemcitabine or paclitaxel would increase the prevalence of hematologic side effects while not improving on the treatment response of gemcitabine plus paclitaxel.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med Keine Hinweise zur Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien, keine Angaben zu Interessenskonflikten. Keine Information über Therapielinie in den eingeschlossenen Studien.</p>
<p>Li N et al., 2014 Meta-Analysis of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Compared with</p>	<p>1. Fragestellung We performed this meta-analysis to compare the efficacy and safety of EGFR-TKIs vs. chemotherapy as second-line treatment for pretreated advanced NSCLC. ... Preplanned subgroup analyses to explore potential effect on PFS, OS based on EGFR mutation status were scheduled.</p> <p>2. Methodik</p>

Chemotherapy as Second-Line Treatment in Pretreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [43]

Population: advanced NSCLC (previously treated with platinum compounds)

Intervention: EGFR TKI

Komparator:

standard second-line chemotherapy (docetaxel or PEM)

Endpunkte:

progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR), grade 3–4 toxicities

Suchzeitraum:

July 2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

10/3 825

Qualitätsbewertung der Studien:

not mentioned

Heterogenitätsuntersuchungen:

Q statistic and I^2 statistic used, if considered statistically significant, REM used, otherwise FEM

„Publication bias“:

Egger's test and Begg's funnel plots used

3. Ergebnisdarstellung

Table 1. Information of trials included in this meta-analysis.

Study/Year	Phase	Country	Therapy	N	Male (%)	Ever smoker (%)	IIIB (%)	IV (%)	EGFR M+ (%)	PFS (mo)	OS (mo)	RR (%)	Jaded score
SIGN, 2006	II	International	Gefitinib	68	30.9	67.6	39.7	60.3	NR	3.0	7.5	13.2	3
			Doc	73	30.1	67.1	43.8	56.2	NR	3.4	7.1	13.7	
INTEREST, 2008	III	International	Gefitinib	733	36.4	79.8	25.0	52.9	13.6	2.2	7.6	9.1	3
			Doc	733	33.4	79.6	28.8	52.3	14.1	2.7	8.0	7.6	
V-15-32, 2008	III	Japan	Gefitinib	245	38.4	71.0	19.2	64.9	NR	2.0	11.5	22.5	3
			Doc	244	38.1	64.3	20.5	61.5	NR	2.0	14.0	12.8	
ISTANA, 2010	III	Korea	Gefitinib	82	32.9	63.4	13.4	86.6	NR	3.3	14.1	28.1	3
			Doc	79	43.0	54.4	17.7	82.3	NR	3.4	12.2	7.6	
TITAN, 2012	III	International	Erlotinib	203	20.6	85.2	20.2	79.8	3.4	1.5	5.3	7.9	3
			Doc/Pem	221	27.6	80.1	23.1	76.9	1.8	2.0	5.5	6.3	
KCSG-LU08-01, 2012	III	Korea	Gefitinib	68	85.3	0	8.8	91.2	23.5	9.0	22.2	58.8	3
			Pem	67	85.1	0	9.0	91.0	25.4	3.0	18.9	22.4	
TAILOR, 2012	III	Italy	Erlotinib	109	29.4	81.7	NR	NR	0	2.4	NR	2.2	3
			Doc	110	33.6	71.8	NR	NR	0	3.4	NR	13.9	
HORG, 2013	III	Greece	Erlotinib	166	18.7	74.7	7.2	92.8	8.1	3.6	8.2	9.0	3
			Pem	166	16.9	77.1	11.4	88.6	9.8	2.9	10.1	11.4	
DELTA, 2013	III	Japan	Erlotinib	150	NR	NR	NR	NR	27.3	2.0	14.8	17.0	3
			Doc	151	NR	NR	NR	NR	40.4	3.2	12.2	17.9	
CTONG0806, 2013	II	China	Gefitinib	81	33.3	59.3	4.9	95.1	0	1.6	NR	13.6	3
			Pem	76	38.2	42.1	13.2	86.8	0	4.8	NR	13.2	

Abbreviations: N, number of patients; IIIB, stage IIIB; IV, stage IV; EGFR M+, epidermal growth factor receptor mutation-positive; PFS, progression-free survival; mo, month; OS, overall survival; RR, response rate; Doc, docetaxel; Pem, pemetrexed; NR, no report.

PFS

- HR 1,03; 95 % KI 0,87 – 1,21; p = 0,73; $I^2 = 78,7\%$, p (heterogeneity) = 0,001 - equivalent efficacy
- subgroup analysis
 - HR (second-line chemotherapy for EGFR mutation negative patients) 1,35; 95 % KI 1,09 – 1,66; p = 0,01; $I^2 = 55,7\%$, p (heterogeneity) = 0,046 - significantly improved

- HR (EGFR-TKIs for EGFR mutation positive patients) 0,28; 95 % KI 0,15 – 0,53; p = 0,001; I² = 4,1%, p (heterogeneity) = 0,35 - significantly improved

OS, ORR

- results of main and subgroup analyses equal

grade 3–4 toxicities

- EGFR-TKIs: more grade 3–4 rash, less fatigue/asthenia disorder, leukopenia, thrombocytopenia

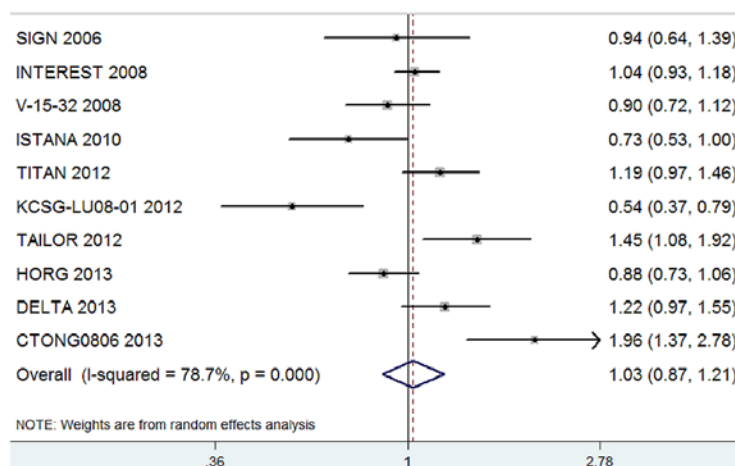


Figure 2. Comparison of PFS between EGFR-TKIs and chemotherapy.
doi:10.1371/journal.pone.0102777.g002

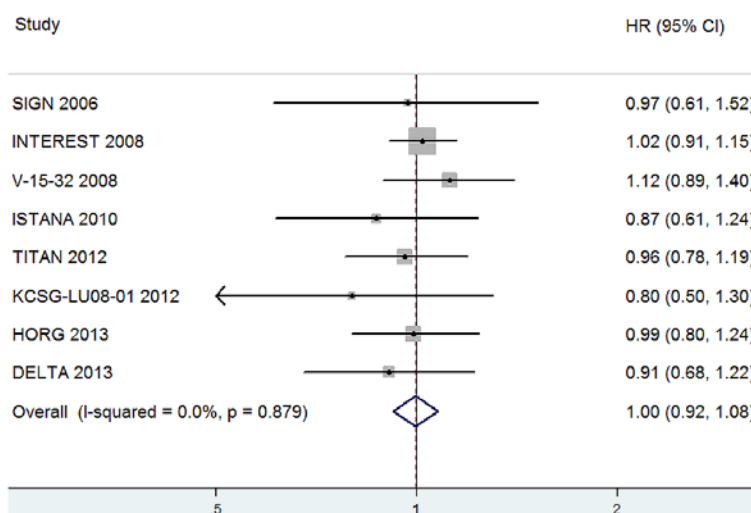


Figure 3. Comparison of OS between EGFR-TKIs and chemotherapy.
doi:10.1371/journal.pone.0102777.g003

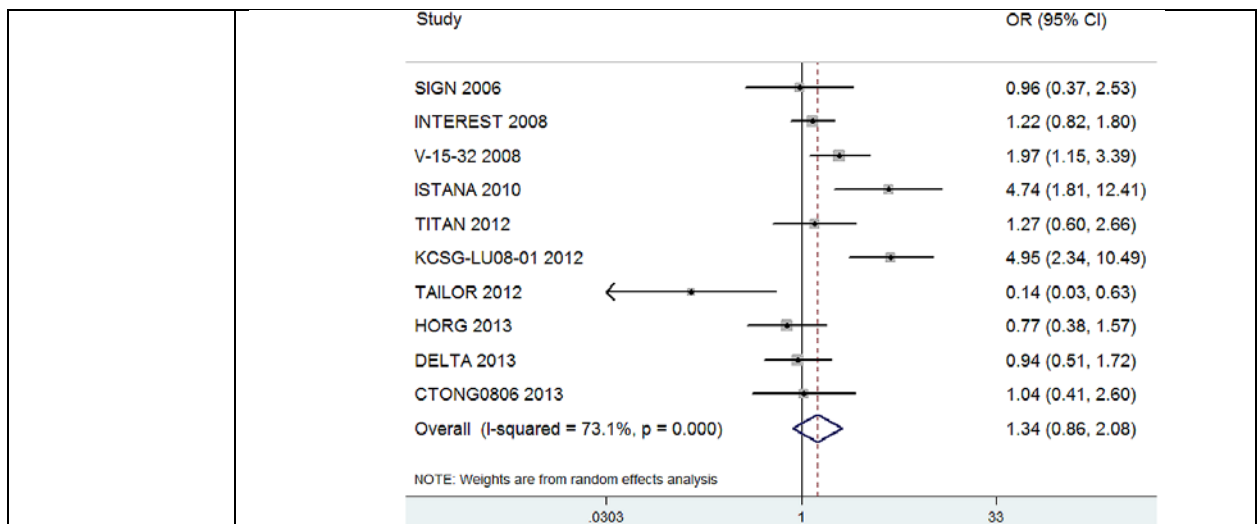


Figure 4. Comparison of ORR between EGFR-TKIs and chemotherapy.
doi:10.1371/journal.pone.0102777.g004

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Our analysis suggests that chemotherapy in the second-line setting can prolong PFS in EGFR M- patients, whereas it has no impact on OS. EGFR-TKIs seem superior over chemotherapy as second-line therapy for EGFR M+ patients. Our findings support obtaining information on EGFR mutational status before initiation of second-line treatment.

Hinweise durch FB Med:

- no evidence of publication bias exists

Li X t al., 2014

Efficacy of combining targeted therapy with pemetrexed or docetaxel as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials [44]

1. Fragestellung

To compare the effects of adding targeted agents to standard second-line chemotherapy with a single agent (pemetrexed or docetaxel) in patients with advanced NSCLC

2. Methodik

Metaanalyse

Population:

NSCLC

Intervention:

combination of targeted therapy and standard second-line chemotherapy (pemetrexed or docetaxel)

(second-line treatment in NSCLC)

Komparator:

chemotherapy alone or chemotherapy plus placebo

Endpunkte:

- Objective response rate and disease control rate: Partial response (PR), complete response (CR), and stable disease (SD),
- progression free

- survival (PFS)
- and overall survival (OS),
- Sicherheit/ Nebenwirkungen

Suchzeitraum:

2000 – 12/2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

14 (6922)

Qualitätsbewertung der Studien:

Jadad-Score: 8 Studien mit hoher Qualität über 2 Punkte), 6 Studien mit niedriger Qualität (bis 2 Punkte)

Heterogenitätsuntersuchungen:

durchgeführt (vgl. unten): geringe bis mittelgroße Heterogenität

3. Ergebnisdarstellung

All patients had a WHO performance status of 0–2 or Karnofsky performance status of 60–100. Median ages ranged from 59 to 65. Most patients were ever smokers. Anti-angiogenesis and anti-EGFR targeted agents were investigated in 11 of the 14 studies.

Table 1. Randomized trials included in this meta-analysis.

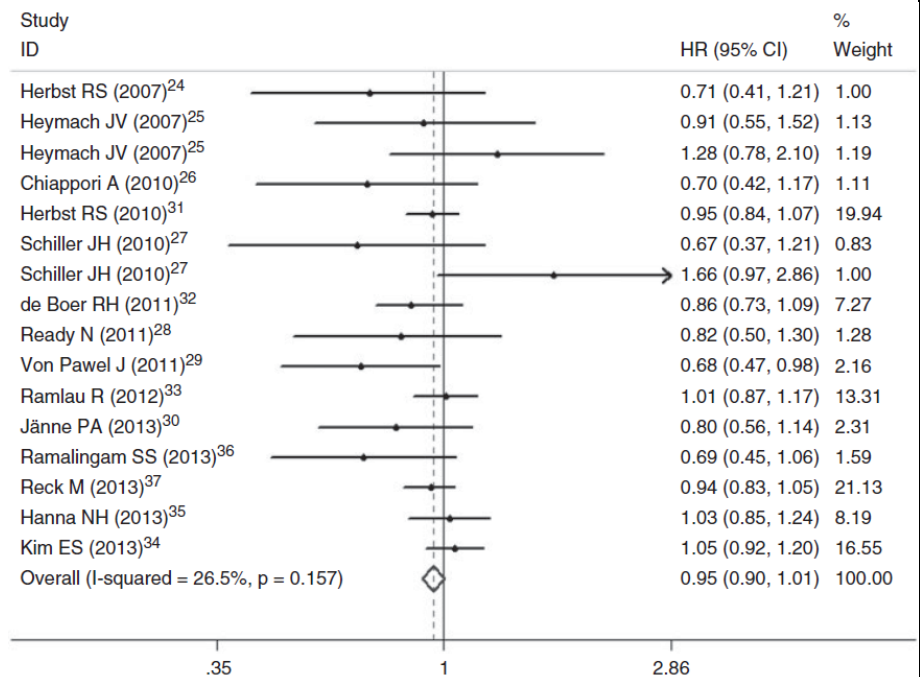
First Author (Year)	Phase	Treatment	No. of patients	Overall Response Rate (%)	Disease Control Rate (%)	Median PFS (months)	Median OS (months)
Herbst RS (2007) ²⁴	II	Doc/Pem + Pla	41	12.2	39	3.0	8.6
		Doc/Pem + Bev	40	12.5	52.5	4.8	12.6
Heymach JV (2007) ²⁵	II	Doc + Pla	41	12	56	3.0	13.4
		Doc + Van100	42	26	83	4.7	13.1
		Doc + Van300	44	18	63	4.3	7.9
Chiappori A (2010) ²⁶	II	Pem + Pla	80	2.6	48.7	3.0	7.4
		Pem + Enz	80	3.9	49.4	3.0	9.6
Herbst RS (2010) ³¹	III	Doc + Pla	697	10	55	3.2	9.9
		Doc + Van	694	17	60	4.0	10.3
Schiller JH (2010) ²⁷	II	Pem	50	4	36	2.7	7.9
		Pem + Mat800	51	16	33	2.3	12.4
de Boer RH (2011) ³²	III	Pem + Mat1600	47	2	34	2.5	5.9
		Pem + Pla	278	8	46	11.9W	10.5
Ready N (2011) ²⁸	II	Pem + Van	256	19	57	17.6W	9.2
		Doc + Pla	52	2.1	48.9	7.1W	5.9
Von Pawel J (2011) ²⁹	II	Doc + AT101	53	4.3	52.2	7.5W	7.8
		Pem	83	10.8	51.8	2.9	7.8
Ramlau R (2012) ³³	III	Pem + Erl	76	17.1	55.3	3.2	11.8
		Doc + Pla	457	8.9	54.2	4.1	10.4
Jänne PA (2013) ³⁰	II	Doc + Afl	456	23.3	61.9	5.2	10.1
		Doc + Pla	44	0	50	2.1	5.2
Ramalingam SS (2013) ³⁶	III	Doc + Sel	43	37	81	5.3	9.4
		Doc	127	13	68	3.2	7.4
Reck M (2013) ³⁷	III	Doc + Gan	125	19	75	4.5	9.8
		Doc + Pla	659	4.9	40.2	2.7	9.1
Hanna NH (2013) ³⁵	III	Doc + Nin	655	2.9	55.2	3.4	10.1
		Pem + Pla	360	8.3	53.3	3.6	12.8
Kim ES (2013) ³⁴	III	Pem + Nin	353	9.1	60.9	4.4	12.2
		Doc/Pem + Cet	470	6.4	30.6	2.27	7.58
			468	10	37.4	2.79	6.74

Doc = docetaxel; Pem = pemetrexed; Pla = placebo; Bev = bevacizumab; Van = vandetanib; Enz = enzastaurin; Mat = matuzumab; Erl = erlotinib; Cet = cetuximab; Afl = aflibercept; Sel = selumetinib; Gan = ganetespib; Nin = nintedanib; W = weeks.

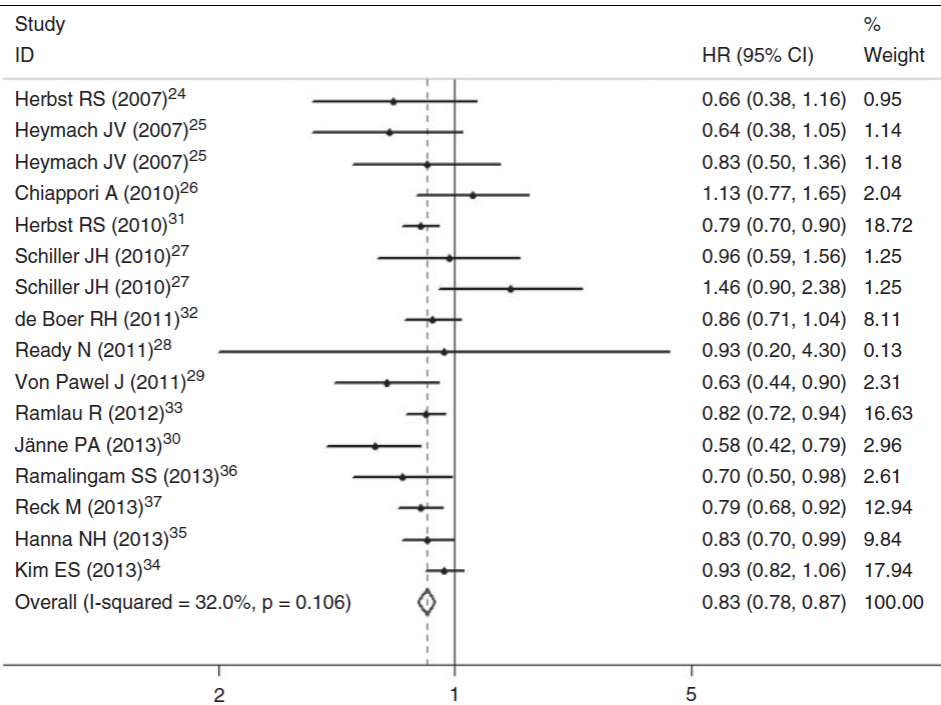
Table 2. Characteristics of studies in the meta-analysis.

First Author (Year)	Treatment	Targets of Bioagents	Median Age, years	Female Sex (%)	Ever Smokers (%)	Squamous (%)
Herbst RS (2007) ²⁴	CT		65	39	85.4	0
	CT + bevacizumab	VEGF	63.5	42.5	85	0
Heymach JV (2007) ²⁵	CT		58	34	90.2	26.8
	CT + vandetanib	VEGFR/EGFR/RET	61	50	83.3	28.6
	CT + vandetanib	VEGFR/EGFR/RET	66	43	90.9	31.2
Chiappori A (2010) ²⁶	CT		62.1	32.5	85.9	22.5
	CT + enzastaurin	PKC/PKB	60.7	32.5	85.9	33.8
Herbst RS (2010) ³¹	CT		59	32	75	23
	CT + vandetanib	VEGFR/EGFR/RET	59	28	77	27
Schiller JH (2010) ²⁷	CT		61	34	NR	36
	CT + matuzumab	EGFR	62	31	NR	22
	CT + matuzumab	EGFR	63	43	NR	36
de Boer RH (2011) ³²	CT		60	38	81	22
	CT + vandetanib	VEGFR/EGFR/RET	60	38	78	21
Ready N (2011) ²⁸	CT		59.5	25	83	60
	Doc + AT101	Bcl-2 family	58	21	75	53
Von Pawel J (2011) ²⁹	CT		61	NR	NR	0
	CT + erlotinib	EGFR	64	NR	NR	0
Ramlau R (2012) ³³	CT		59.6	34.4	NR	0
	CT + aflibercept	VEGR	59.6	33.1	NR	0
Jänne PA (2013) ³⁰	CT		59	53	88	14
	CT + selumetinib	MEK1/MEK2	59.5	52	89	7
Ramalingam SS (2013) ³⁶	CT		60	44	75	0
	CT + ganetespib	HSP90	60	44	75	0
Reck M (2013) ³⁷	CT		NR	27.3	76.6	42.2
	CT + nintedanib	VEGFR/PDGFR	NR	27.3	74.8	42.7
Hanna NH (2013) ³⁵	CT		59	42.2	66.1	0
	CT + nintedanib	VEGFR/PDGFR	60	44.8	69.1	0
Kim ES (2013) ³⁴	CT		65	40.2	NR	26
	CT + cetuximab	EGFR	64	43.4	NR	25

CT = chemotherapy; NR = not reported; VEGF = vascular endothelial growth factor; VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor; EGFR = epidermal growth factor receptor; RET = rearranged during transfection; PKC = protein kinase C; PKB = protein kinase B; PDGFR = platelet-derived growth factor receptor; HSP = heat shock protein.



Forest plot of overall survival of patients treated with combination arm versus chemotherapy arm.



Forest plot of progression-free survival of patients treated with combination arm versus chemotherapy arm.

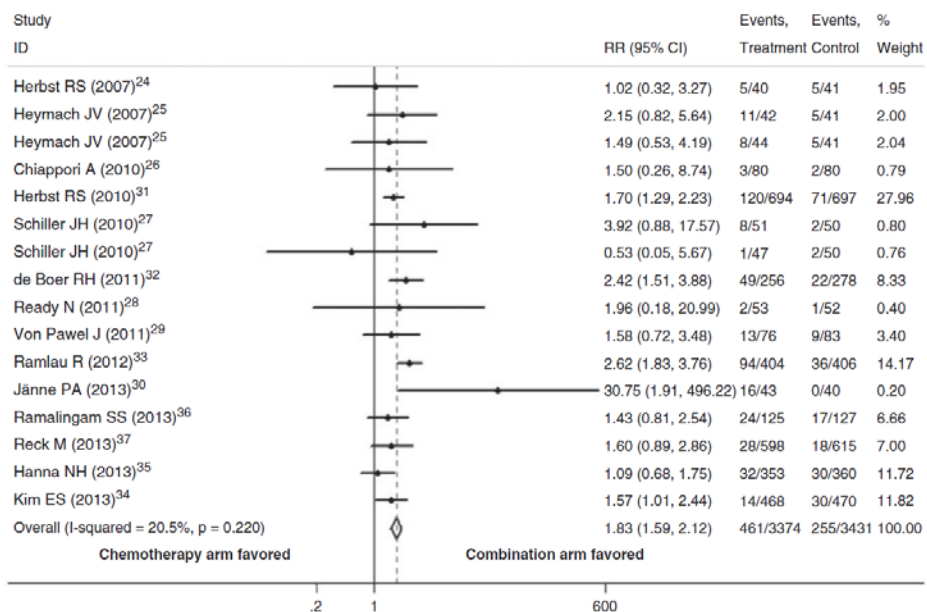


Figure 4. Forest plot of objective response rate of patients treated with chemotherapy arm versus combination arm.

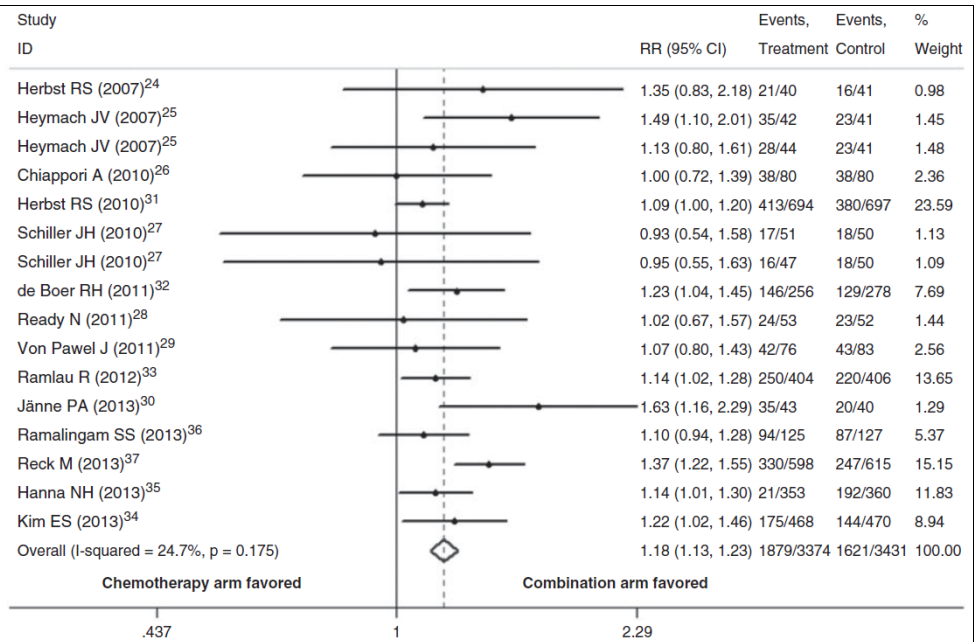
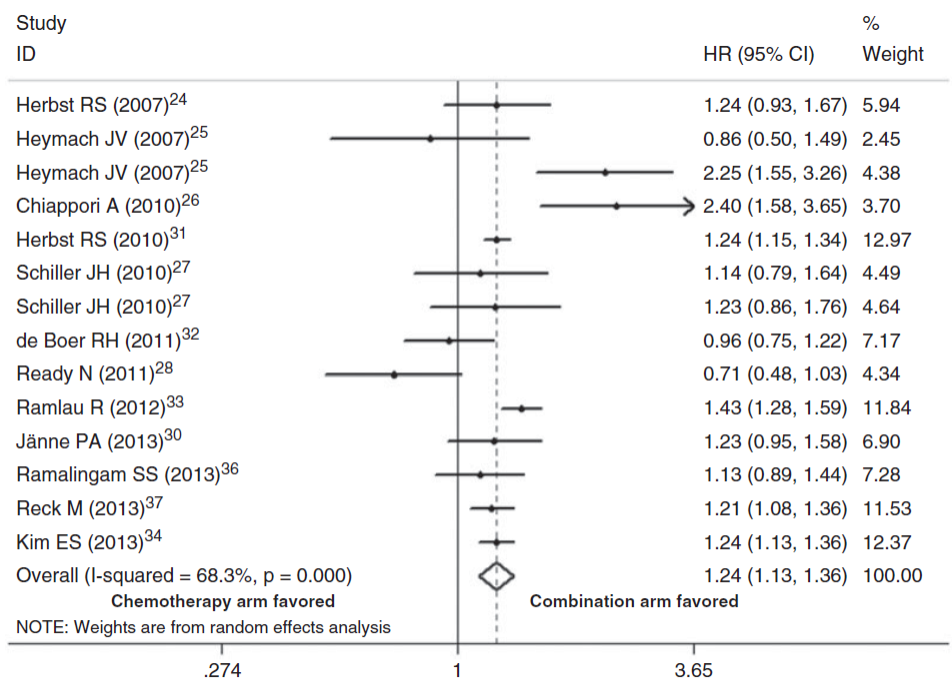


Figure 5. Forest plot of disease control rate of patients treated with chemotherapy arm versus combination arm.



Forest plot of grade 3 or higher toxicity of patients treated with chemotherapy arm versus combination arm.

Table 3. Sub-group analysis for PFS and OS.

Sub-group	PFS		OS
	No. of trials	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Phase			
II	7	0.81 (0.65–1.02)	0.85 (0.73–0.99)
III	7	0.83 (0.78–0.88)	0.97 (0.91–1.03)
Chemotherapy			
Docetaxel	8	0.79 (0.74–0.85)	0.96 (0.90–1.03)
Pemetrexed	6	0.92 (0.84–1.00)	0.94 (0.86–1.04)
Targeted agents			
Vandetinib	3	0.80 (0.73–0.89)	0.94 (0.85–1.03)
Nintedanib	2	0.81 (0.72–0.90)	0.96 (0.87–1.07)
Histology			
Squamous	4	0.91 (0.73–1.14)	1.04 (0.91–1.18)
Non-squamous	4	0.83 (0.75–0.91)	0.87 (0.79–0.97)

PFS = Progression free survival, OS = Overall survival, HR = Hazard ratio, CI = Confidence interval

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In the second-line treatment of advanced NSCLC, the combination of targeted therapy and chemotherapy significantly increased response rates and progression-free survival, but did not improve overall survival and was more toxic.

Liang W et al., 2014:

Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations [45]

1. Fragestellung

Several EGFR-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) including erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib are currently available as treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) who harbor EGFR mutations. However, no head to head trials between these TKIs in mutated populations have been reported, which provides room for indirect and integrated comparisons. Thus, in the current study, we sought to provide some useful information about comparison between these four agents through integrating and indirect methods, expecting this message will be helpful for physicians and patients in decision-making.

2. Methodik

- a) pair-wise meta-analyses with a random-effects model to synthesize studies comparing the same pair of treatments
- b) random-effects network within a Bayesian framework using Markov chain Monte Carlo methods (translated binary outcomes of survival analysis and binary outcomes of ORR within studies and specified the relations among the ORs across studies making different comparisons as previously reported

Population:

patients with advanced NSCLC that presents activating EGFR mutations
 advanced NSCLC: defined as stage III or IV disease that was not feasible to surgical treatment or radiotherapy

Intervention:

one TKI (including erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib),
first-line or second-line

Komparator:

- one TKI (including erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib) or
- standard chemotherapy (defined as platinum-based third generation doublets for first-line treatments or pemetrexed/ docetaxel for second-line treatments).

Since the dominant histological type of patients with EGFR mutation was nonsquamous carcinoma in which pemetrexed were proved to yield superior efficacy compared with other third-generation chemotherapy agents, we also included studies that compared pemetrexed-based regimen with pemetrexed-free regimen in order to optimize the network.

Endpunkte:

ORR, OS, PFS

Suchzeitraum:

Bis 03/2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

12 (1821)

Nur phase III RCTs

Qualitätsbewertung der Studien:

QUORUM and the Cochrane Collaboration guidelines

Heterogenitätsuntersuchungen:

inconsistency statistic (I^2)

3. Ergebnisdarstellung

12 phase III RCTs that compared erlotinib, gefitinib, icotinib, afatinib or chemotherapy in chemo-naïve or previously treated advanced NSCLC patients

Table 1. Characteristics of included studies regarding TKIs.

Studies	TKI	Control	Year	Sample size	Patients status	EGFR Pts analyzed
IPASS ⁵	Gefitinib	TC	2009	1217	CT-naïve	261
First-SIGNAL ⁶	Gefitinib	GP	2012	309	CT-naïve	42
NEJ002 ⁷	Gefitinib	TC	2010	228	CT-naïve	228
WJTOG 3405 ⁸	Gefitinib	DP	2010	172	CT-naïve	117
INTEREST ⁹	Gefitinib	DOC	2008	1466	Previously treated	38
V 15-32 ¹⁰	Gefitinib	DOC	2008	490	Previously treated	20
OPTIMAL ¹¹	Erlotinib	GC	2011	165	CT-naïve	154
EUTRAC ¹²	Erlotinib	CT	2012	174	CT-naïve	173
TITAN ¹³	Erlotinib	PEM/DOC	2012	424	Previously treated	11
LUX-lung 3 ²⁵	Afatinib	AP	2013	345	CT-naïve	345
LUX-lung 6 ²⁶	Afatinib	GP	2013	364	CT-naïve	364
ICOGEN ¹⁵	Icotinib	Gefitinib	2012	399	Previously treated	68

TKI, tyrosine kinase inhibitors; TC, carboplatin plus paclitaxel; GP, cisplatin plus gemcitabine; DP, cisplatin plus docetaxel; DOC, docetaxel; GC, carboplatin plus gemcitabine; CT, chemotherapy (not specific); PEM, pemetrexed; AP, cisplatin plus pemetrexed.

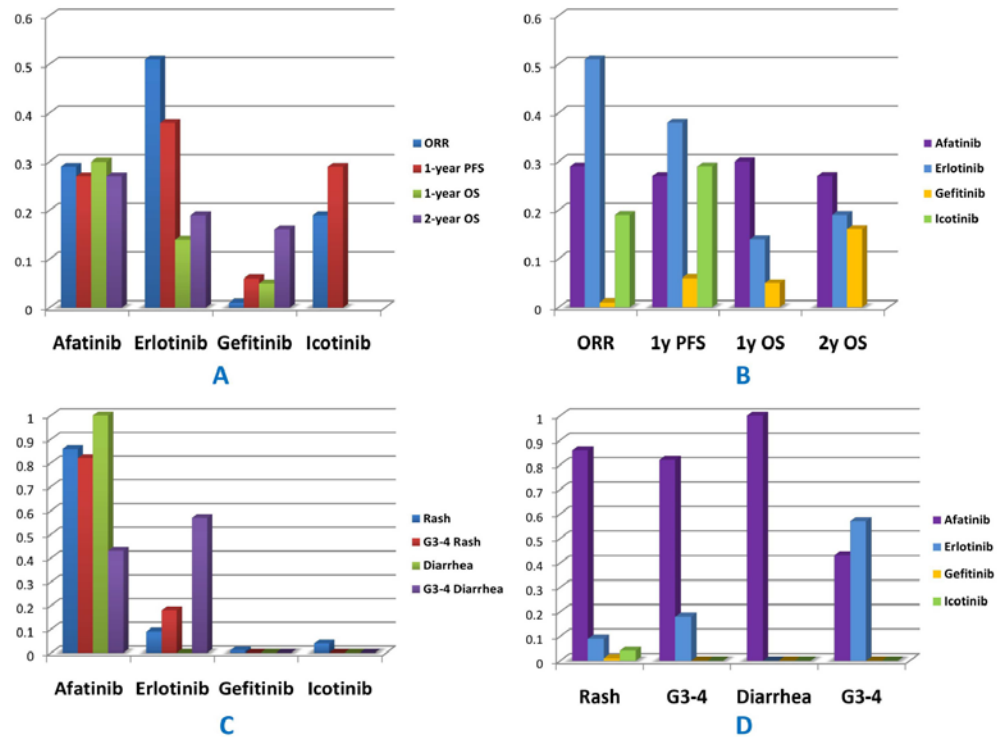


Figure 4. Distribution of probabilities of each agent being ranked the first place based on network 1. A & C were classified by drugs; B & D were classified by outcomes.

Figure 4 was the ranking indicates the probability to be the best treatment, the second best, the third best, and so on, among all the treatment regimens. Agents with greater value in the histogram were associated with greater probabilities for better outcomes.

Based on network 1, the cumulative probabilities of being the most efficacious treatments were (ORR, 1-year PFS, 1-year OS, 2-year OS):

- erlotinib (61%, 38%, 14%, 19%),
- gefitinib (1%, 6%, 5%, 16%),
- afatinib (29%, 27%, 30%, 27%) and
- icotinib (19%, 29%, NA, NA).

According to network 2 (1st-line studies only), the results were (ORR, 1-year PFS, 1-year OS, 2-year OS):

- erlotinib (61%, 61%, 15%, 19%),
- gefitinib (2%, 10%, 7%, 19%),
- afatinib (36%, 29%, 30%, 27%),
- whereas outcomes of icotinib were not assessable

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In conclusion, this network meta-analysis indicated that erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib shared equivalent efficacy but presented different efficacy-toxicity pattern for EGFR-mutated patients according to current evidences.

Limitations:

	<ul style="list-style-type: none"> • OS data in mutant population of ICOGEN were not available hence we could not evaluate the survival benefits of icotinib • comparisons in terms of OS were unfounded by subsequent treatments • performance of icotinib in first-line setting was not available could not assess some important molecular markers including T790M status in the population which might have effects on the efficacy of TKIs and cause bias • established networks lacked sufficient direct comparisons between TKIs
<p>Lima AB, 2011: Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[46]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>As the results of clinical trials were not completely consistent, and none of them was large enough to accurately interpret the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy, the aim of this meta-analysis was to evaluate and to quantify the effectiveness and safety of bevacizumab in patients with advanced NSCLC.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>Intervention:</p> <p>Chemotherapy with bevacizumab</p> <p>Komparator:</p> <p>Chemotherapy without bevacizumab</p> <p>Endpunkte:</p> <p>OS, PFS,</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>Bis 12/2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <p>5 (2252) ; nur RCTs with a parallel design</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>ja, Publication bias: Egger's test</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen:</p> <p>I^2</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

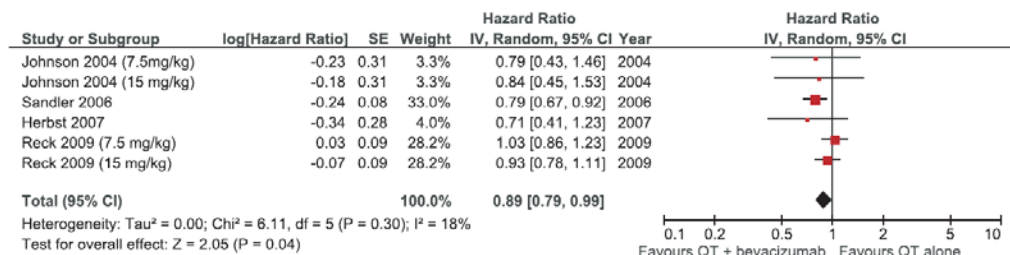
Author/year	Study/arm	Patients enrolled	Setting	Primary endpoint	ECOG 0, 1(%)	Histology	Maintenance of bevacizumab (maximum cycles)	Crossover permitted
Johnson 2004	TP	32	1 st line	PFS	93.7	NSCLC	Yes (18)	Yes
	TP+Bev (7.5)	32			96.8			
	TP+Bev (15)	35			88.5			
Sandler 2006	TP	444	1 st line	OS	100	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)	No
	TP+Bev (15)	434			100			
Herbst 2007 *	D or P	41	2 nd line	PFS	97.6	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)	Yes
	D or P+Bev (15)	40			100			
Reck 2009	GP	347	1 st line	PFS	100	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)	No
	GP+Bev (7.5)	345			100			
	GP+Bev (15)	351			100			
Nishio 2009	TP	59	1 st line	PFS	NR	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)	NR
	TP+Bev (15)	121						

NR: no report; GP: gemcitabine 1,250 mg/m² plus cisplatin 80 mg/m²; TP: paclitaxel 200 mg/m² plus carboplatin AUC 6; D: docetaxel 75 mg/m²; P: pemetrexed 500 mg/m²; Bev (7.5): bevacizumab 7.5 mg/kg, Bev (15): bevacizumab 15 mg/kg.
 *Included patients that had progressed after one platinum-based regimen.

all of them using platinum-based chemotherapy regimens

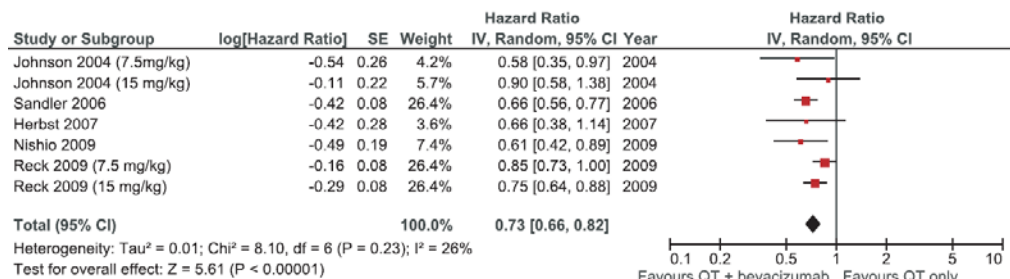
OS

addition of bevacizumab to chemotherapy resulted in a significant longer OS (HR 0.89; 95% CI 0.79 to 0.99; p = 0.04)



PFS

addition of bevacizumab to chemotherapy resulted in longer PFS (HR 0.73; 95% CI 0.66 to 0.82; p,0.00001)



ORR

addition of bevacizumab to chemotherapy resulted in higher response rates (OR 2.34; 95% CI 1.89 to 2.89; p,0.00001)

high heterogeneity between trials (I² = 53%; p = 0.06)

Study or Subgroup	QT + bevacizumab		QT alone		Weight	Odds Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	
Sandler 2006	133	381	59	392	29.0%	3.03	[2.14, 4.29]	2006
Reck 2009 (15 mg/kg)	121	351	75	347	30.4%	1.91	[1.36, 2.67]	2009
Nishio 2009	68	121	20	59	9.9%	2.50	[1.31, 4.78]	2009
Reck 2009 (7.5 mg/kg)	130	345	75	347	30.6%	2.19	[1.57, 3.07]	2009
Total (95% CI)		1198		1145	100.0%	2.34	[1.89, 2.89]	
Total events	452		229					

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 3.69, df = 3 (P = 0.30); I² = 19%
 Test for overall effect: Z = 7.84 (P < 0.00001)

Toxicity

Some of the more clinically relevant grade 3/4 AEs increased by the addition of bevacizumab to chemotherapy were hypertension [OR, 5.51 (3.17–9.55), p,0.00001], bleeding events [OR 3.16 (1.82–5.48); p,0.0001] and febrile neutropenia [OR 2.12 (1.19–3.81), p = 0.01] ...

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The addition of bevacizumab to chemotherapy in patients with advanced NSCLC prolongs OS, PFS and RR. Considering the toxicities added, and the small absolute benefits found, bevacizumab plus platinum-based chemotherapy can be considered an option in selected patients with advanced NSCLC. However, risks and benefits should be discussed with patients before decision making.

Mörth C et al., 2014:

Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies [47]

1. Fragestellung

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

2. Methodik

Population:

advanced NCSLC mit PS 2

Intervention:

combination chemotherapy

Komparator:

single agent chemotherapy

Endpunkte:

Primär: OS; sekundär: PFS, ORR

Suchzeitraum:

Bis 07/213

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

12 (1114)

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane's risk of bias tool

Heterogenitätsuntersuchungen:

Durchgeführt (I²)

3. Ergebnisdarstellung

Table 1
Characteristics of eligible trials.

Author [trial name] (ref)	Study phase	Treatment arms	Dose and schedule of chemotherapy	PS analysis	No of patients	Outcomes
Kosmidis [8]	II	Gemcitabine	1250 mg/m ² day 1 + 14, q4w	Dedicated to PS 2	47	OS, PFS, ORR, Toxicity
		Carboplatin-Gemcitabine	3 AUC - 1250 mg/m ² day 1 + 14, q4w			
Morabito [CAPP-2] [9]	III	Gemcitabine	1200 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Dedicated to PS 2	28	OS, PFS, ORR, Toxicity
		Cisplatin-Gemcitabine	60-1200 mg/m ² day 1 + 8, q3w			
Reynolds [USO-03012] [10]	III	Gemcitabine	1250 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Dedicated to PS 2	85	OS, PFS, ORR, Toxicity
		Carboplatin-Gemcitabine	5 AUC - 1000 mg/m ² day 1 + 8, q3w			
Zukin [11]	III	Pemetrexed	500 mg/m ² day 1, q3w	Dedicated to PS 2	102	OS, PFS, ORR, Toxicity
Comella [SICOG 9909] [14]	III	Carboplatin-Pemetrexed	5 AUC - 500 mg/m ² day 1, q3w	Subset analysis	19	ORR
		Gemcitabine	1200 mg/m ² day 1 + 8 + 15, q4w			
Georgoulas [15]	III	Paclitaxel	100 mg/m ² day 1 + 8 + 15, q4w	Subset analysis	22	OS, ORR
		Gemcitabine-Paclitaxel	1000 mg/m ² - 80 mg/m ² day 1 + 8, q3w			
Hainsworth [16]	III	Gemcitabine-Vinorelbine	1000 mg/m ² - 25 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Subset analysis	15	OS, ORR
		Docetaxel	100 mg/m ² day 1, q3w			
Le Chevalier [17]	III	Cisplatin-Docetaxel	80 mg/m ² day 2-100 mg/m ² day 1, q3w	Subset analysis	57	OS
		Docetaxel	36 mg/m ² day 1 + 8 + 15, q4w			
Lilienbaum [CALGB 9730] [18]	III	Docetaxel-Gemcitabine	30 mg/m ² - 800 mg/m ² day 1 + 8 + 15, q4w	Subset analysis	65	OS
		Vinorelbine	30 mg/m ² weekly			
Perrone [MILES] [19]	III	Cisplatin-Vinorelbine	120 mg/m ² day 1 + 29 -> q6w, 30 mg/m ² weekly	Subset analysis	42	OS, ORR
		Cisplatin-Vindesine	120 mg/m ² day 1 + 29 -> q6w, 3 mg/m ² weekly for 6 wk -> q2w			
Qooix [IFCT-0501] [20]	III	Paclitaxel	225 mg/m ² day 1, q3w	Subset analysis	50	OS, ORR
		Carboplatin-Paclitaxel	6 AUC - 225 mg/m ² day 1, q3w			
Sederholm [21]	III	Vinorelbine	30 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Subset analysis	45	OS, ORR
		Gemcitabine	1200 mg/m ² day 1 + 8, q3w			
		Vinorelbine-Gemcitabine	25-1000 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Subset analysis	44	OS
		Gemcitabine or Vinorelbine	1150 mg/m ² day 1 + 8, q3w or 25 mg/m ² day 1 + 8, q3w			
		Carboplatin-Paclitaxel	6 AUC day 1-90 mg/m ² day 1 + 8 + 15, q4w	Subset analysis	61	OS (not adequate data for meta-analysis)
		Gemcitabine	1250 mg/m ² day 1 + 8, q3w			
		Carboplatin-Gemcitabine	5 AUC day 1-1250 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Subset analysis	24	

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

no statistical heterogeneity was observed

OS (11 Studien, 1114 Patienten):

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

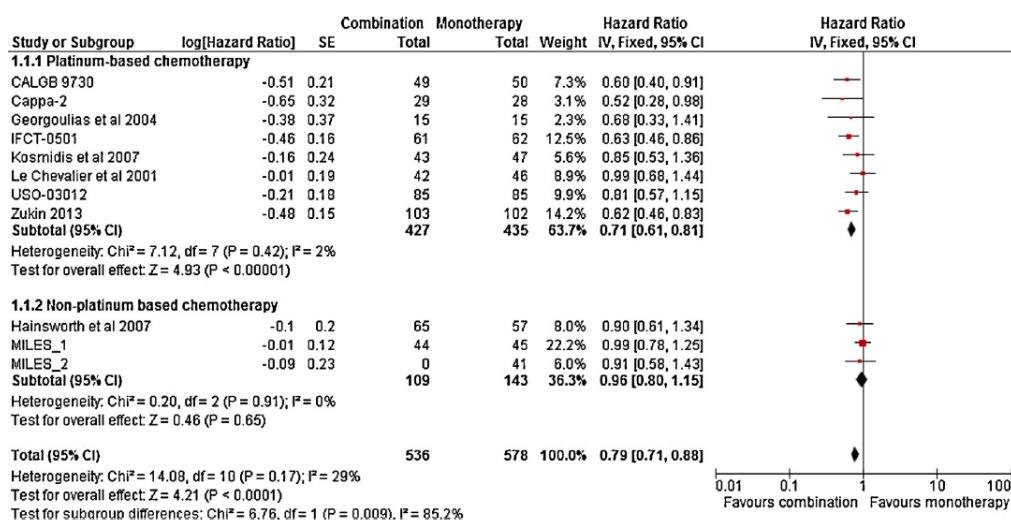


Fig. 2. Forest plot for overall survival (with subgroup analysis based on the administration of platinum-based or non-platinum based chemotherapy in combination arms). The size of the squares indicates the weight of the study. Error bars represent 95% confidence intervals (CIs).

The diamond indicates the summary hazard ratio. Values lower than one indicate survival advantage of combination chemotherapy.

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

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

PFS (5 Studien, 522 Patienten)

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

ORR (8 Studien, 822 Patienten)

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

grades III and IV toxicity (4 Studien)

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

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

This meta-analysis provides evidence supporting the use of combination chemotherapy in patients with NSCLC and PS 2. However, the patients should be informed about the higher risk for toxicity with the combination chemotherapy and the final treatment strategy should be individualized

Limits:

unable to investigate whether the survival benefit with combination chemotherapy is similar on different histological subtypes of lung cancer

NICE, 2013:

Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review

1. Fragestellung

To evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy currently licensed in Europe and recommended by NICE, for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC).

2. Methodik

Population

locally advanced or metastatic NSCLC

Intervention:

chemotherapy drug regimens that are currently licensed in Europe and are recommended by NICE in a monotherapy or in combination, first line

Komparator:

platinum (PLAT) drug

and economic evaluation [11]

Endpunkte:

Overall survival (OS), OS at 1 and 2 years, progression-free survival (PFS), time to progression (TTP), tumour overall response rate, quality of life (QoL) and adverse events (AEs).

Methode:

Systematisches Review mit Metaanalyse und Netzwerkmetaanalyse

Suchzeitraum:

1990 bis 2010

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten

(Gesamt):

23 (11 428); nur RCTs und SRs

3. Ergebnisdarstellung

OS

Among NSCLC patients with squamous disease, there were no statistically significant differences between any of the four chemotherapy regimens (DOC + PLAT, GEM + PLAT, PAX + PLAT, VNB + PLAT) in terms of increasing OS. However, both the direct and indirect evidence suggests a potential non-statistically significant advantage in terms of OS for GEM + PLAT [direct meta-analysis 1: hazard ratio (HR) = 1.08; 95% confidence interval (CI) 0.98 to 1.20] and for DOC + PLAT (direct meta-analysis 1: HR = 0.89; 95% CI 0.78 to 1.00; mixed-treatment comparison 1, HR = 0.92; 95% CI 0.81 to 1.03) compared with VNB + PLAT.

Analyses of 1- and 2-year survival support this conclusion. For patients with non-squamous NSCLC there is borderline statistically significant evidence to suggest that PEM + PLAT increases OS compared with GEM + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 0.85; 95% CI 0.73 to 1.00). However, there is no statistically significant evidence to suggest that PEM + PLAT compared with GEM + PLAT increases PFS (mixed-treatment comparison 1, HR = 0.85; 95% CI 0.74 to 0.98). Among patients with EGFR M+ status, OS was not statistically significantly different in those treated with GEF and those receiving PAX + PLAT or in those treated with GEF compared with those treated with DOC + PLAT.

PFS

There was a statistically significant improvement in PFS among those patients treated with GEF compared with those treated with DOC + PLAT or PAX + PLAT. However, there was significant quantitative heterogeneity between the two trials comparing GEF with PAX + PLAT, which requires further exploration. It remains unknown whether or not the clinical effectiveness of PEM + PLAT is superior to that of GEF monotherapy for patients with non-squamous disease. The relative clinical effectiveness of PEM + PLAT in patients who are EGFR M+ is unknown.

QoL (insgesamt 12 Studien)

Seven trials reported no significant difference in QoL and four trials reported some significant differences between treatment groups. A lack of reporting of QoL data is a feature of the great majority of trials assessing outcomes of treatment for patients with NSCLC. This, despite its relevance to patients and clinicians, is a major

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

A number of instruments/tools that measure QoL were employed in the included trials. The EORTC QLQ-C30 and the lung cancer-specific module QLQ-LC13 were used in five trials, the LCSS by three trials, and the FACT-L32 questionnaire by three trials.

Four reported some significant differences between treatment groups for QoL; however, in one of these trials,³ results after two cycles of chemotherapy favoured the PAX + CARB arm over the VNB + CIS arm, and results after four cycles favoured the VNB + CIS arm. In one trial, significantly more patients in the GEF group than in the PAX + CARB group had a clinically relevant improvement in QoL, as assessed by scores on the FACT-L questionnaire (odds ratio = 1.34; 95% CI 1.06 to 1.69; $p = 0.01$) and by scores on the Trial Outcome Index (TOI) (which is the sum of the physical well-being, functional well-being and lung cancer subscale scores of FACT-L; odds ratio = 1.78; 95% CI 1.40 to 2.26; $p < 0.001$).

AEs

Across all the chemotherapy arms of the included trials, the most common AEs were neutropenia, anaemia and leucopenia. Rates of haematological AEs were similar for all the chemotherapy drugs with the exception of GEF, which appears to be associated with a significantly lower overall AE rate than some of the other drugs. The trials often varied in the way that AEs were defined, measured and reported.

TABLE 38 Weighted average^a grade 3–4 AEs of 23 included trials

DOC + PLAT	GEF	GEM + PLAT	PAX + PLAT	PEM + PLAT	VNB + PLAT
Neutropenia, 71.4%	Aminotransferase elevation, 33.8%	Granulocytopenia, 48.8%	Neutropenia, 62.5%	Granulocytopenia, 37.9%	Neutropenia, 68.3%
Leucopenia, 43.5%	Appetite loss, 5.3%	Asthenia, 40.3%	Leucopenia, 31.9%	Blood transfusions, 26.9%	Leucopenia, 47.2%
Weakness, 16.0%	Rash/acne, 3.3%	Neutropenia, 36.4%	Weakness, 14.5%	Infection, 16.4%	Oedema, 24.0%
Pneumonitis, 11.5%	Toxic deaths, 3.1%	Thrombocytopenia, 34.6%	Cancer pain, 13.2%	Neutropenia, 15.1%	Anaemia, 19.3%
Anaemia, 11.2%	Diarrhoea, 3.1%	Anorexia, 27.0%	Nausea, 10.3%	Alopecia, 11.9%	Phlebitis, 15.7%
Asthenia, 10.2%	Neutropenia, 2.8%	Leucopenia, 20.1%	Anaemia, 10.0%	Leucopenia, 8.2%	Nausea/vomiting, 11.5%
Nausea, 9.9%	Pneumonitis, 2.6%	Transfusion, 18.5%	Lethargy, 9.4%	Thrombocytopenia, 8.1%	Vomiting, 10.3%
Vomiting, 9.8%	Fatigue, 2.5%	Alopecia, 17.2%	Thrombocytopenia, 8.3%	Anaemia, 7.0%	Nausea, 9.9%
Cancer pain, 8.4%	Infection, 1.8%	Weakness, 17.0%	Neuropathy, 7.9%	Fatigue, 6.7%	Asthenia, 9.4%
Infection, 7.5%	Anaemia, 1.6%	Anaemia, 16.5%	Vomiting, 7.4%	Nausea, 6.2%	Pain, 8.3%

^a Weighted average – total number of events divided by total number of patients across trial arms.

Mixed-treatment comparison – direct and indirect comparisons

- Vergleiche für verschiedene Patientengruppen (aus Platzgründen hier nicht dargestellt)

Squamöse NSCLC

The PLAT-based doublets of DOC, GEM, PAX and VNB had relatively more data points for all outcomes than the newer PEM + PLAT regimen and GEF monotherapy. In general, there was consistency between the results of the direct meta-analyses and the mixed-treatment comparison analyses, and very good consistency across individual trials in the within-group comparisons.

- **OS**

The evidence related to outcomes for patients with squamous disease demonstrates that there are no statistically significant differences in OS between any of the four third-generation chemotherapy treatments (DOC + PLAT, GEM + PLAT, PAX + PLAT or VNB + PLAT). However, both the direct and indirect evidence suggest a potential advantage in terms of OS for GEM + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 1.08; 95% CI 0.98 to 1.20) and for DOC + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 0.89; 95% CI 0.78 to 1.00; mixed treatment comparison 1, HR = 0.92; 95% CI 0.81 to 1.03) compared with VNB + PLAT, although this advantage is not statistically significant. Analyses of 1- and 2-year survival support this conclusion.

- **PFS**

Only seven trials were included in the PFS analysis and the majority of these trials used slightly different definitions of PFS. There was no evidence of any significant difference in PFS for GEM + PLAT compared with VNB + PLAT. There was insufficient evidence to conclude whether or not there were any statistically significant differences in PFS between the other third-generation chemotherapy comparators.

	<p>EGFR-positive</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS For patients with EGFR M+ status, there is no statistically significant difference in OS between GEF compared with PAX + PLAT and between GEF compared with DOC + PLAT. There is evidence of a statistically significant improvement in PFS with GEF compared with DOC + PLAT. • PFS Although there is also evidence of a statistically significant improvement in PFS with GEF compared with PAX + PLAT the significant heterogeneity between trials means the PFS results should be viewed with caution. <p>4. Anmerkungen/ Fazit der Autoren</p> <p>The mix of patient population is now expected to be taken into consideration at the time of trial design as demonstrated in the PEM and GEF trials. Making comparisons across the six available first-line chemotherapy treatments is therefore limited by the comparability of the treatment populations in the published trials.</p> <ul style="list-style-type: none"> • there were few trials with fully reported methods and the definitions of the health outcomes used often differed between trials • very few trials reported QoL data; AEs from the different trials were difficult to compare; QoL: variety of instruments/tools • CARB and CIS were treated as being similarly effective in the clinical analyses; and owing to the large volumes of data available for patients with lung cancer, • the methods employed in the review do not always match the methods stated in the original protocol
<p>NIHR, 2011:</p> <p>Clinical and cost effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. Health, Technology Assessment [30]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy currently licensed in Europe and recommended by NICE, for adult patients with locally advanced or metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Chemotherapy-naive adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC</p> <p>Intervention: Any first-line chemotherapy treatment currently licensed in Europe and approved by NICE including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLAT-based chemotherapy (CARB or CIS) in combination with DOC, GEM, PAX or VNB • PEM + CIS • Single-agent therapy – GEF <p>Komparator: Any first-line chemotherapy treatment currently licensed in Europe and approved by NICE for the first-line treatment of patients with locally advanced and metastatic NSCLC</p> <p>Endpunkt:</p>

OS, PFS, TTP, ORR, AE, HRQoL

Methode:

Systematic review an meta-analysis of RCTs and systematic reviews

Suchzeitraum: 2000-2009

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten

(Gesamt): 23 RCTs (n=11.428)

3. Ergebnisdarstellung

Non-small cell lung cancer patients with squamous disease (18 RCTs, 7.382 patients):

Overall survival: Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen:

- Gemcitabine plus platinum compared with paclitaxel plus platinum
- Gemcitabine plus platinum compared with docetaxel plus platinum
- Vinorelbine plus platinum compared with paclitaxel plus platinum
- Vinorelbine plus platinum compared with docetaxel plus platinum
- Paclitaxel plus platinum compared with docetaxel plus platinum

PFS: statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:

- Vinorelbine plus platinum compared with paclitaxel plus platinum (1 RCT, 140 patients): statistically significant suggesting an advantage for VNB + CIS (HR = 1.52; 95% CI 1.06 to 2.17)

kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:

- Gemcitabine plus platinum compared with vinorelbine plus platinum
- Gemcitabine plus platinum compared with paclitaxel plus platinum
- Gemcitabine plus platinum compared with docetaxel plus platinum
- Vinorelbine plus platinum compared with docetaxel plus platinum

Population 2: non-small cell lung cancer patients with non-squamous disease (20 RCTs, 9553 patients).

Overall survival: Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen:

- Gemcitabine plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Vinorelbine plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Paclitaxel plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Docetaxel plus platinum compared with pemetrexed plus platinum

PFS: kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:

- Gemcitabine plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Vinorelbine plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Paclitaxel plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Docetaxel plus platinum compared with pemetrexed plus platinum

Epidermal growth factor receptor mutation-positive population.

Overall survival: Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen:

- Paclitaxel plus platinum compared with gefitinib
- Docetaxel plus platinum compared with gefitinib

	<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel plus platinum compared with docetaxel plus platinum <p>PFS: statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel plus platinum compared with gefitinib (2 RCTs, 491 patients) (HR = 0.38; 95% CI 0.24 to 0.60, I²=78,8%) • Docetaxel plus platinum compared with gefitinib (1 RCT, HR = 0.49; 95% CI 0.33 to 0.73) <p>kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel plus platinum compared with docetaxel plus platinum <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Overall, the quality of the included RCTs was poorer than expected – there were few trials with fully reported methods and the definitions of the health outcomes used often differed between trials. In addition, it is generally agreed that RCTs typically include patients who are generally fitter and younger than patients receiving treatment in routine clinical practice and that outcomes from RCTs are not always of the same magnitude as those gained from routine care. Caution is therefore required when interpreting and comparing the results of these trials, in particular the results generated through meta-analysis and mixed-treatment comparison.</p> <p>The evidence related to outcomes for patients with squamous disease demonstrates that there are no statistically significant differences in OS between any of the four third-generation chemotherapy treatments (DOC + PLAT, GEM + PLAT, PAX + PLAT or VNB + PLAT). However, both the direct and indirect evidence suggest a potential advantage in terms of OS for GEM + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 1.08; 95% CI 0.98 to 1.20) and for DOC + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 0.89; 95% CI 0.78 to 1.00; mixed-treatment comparison 1, HR = 0.92; 95% CI 0.81 to 1.03) compared with VNB + PLAT, although this advantage is not statistically significant. Analyses of 1- and 2-year survival support this conclusion.</p>
<p>Ouyang PY et al., 2013:</p> <p>Combination of EGFR-TKIs and Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced NSCLC: A Meta-Analysis [54]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Controversy continues regarding the role of the addition of EGFR-TKIs in patients receiving chemotherapy. Therefore, we conducted this meta-analysis to comprehensively estimate the treatment effect of the combined regimen on PFS and overall survival (OS) based on characteristics of patients.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>chemotherapy-naïve patients with advanced NSCLC</p> <p>Intervention:</p> <p>Chemotherapy, first-line treatment</p> <p>Komparator:</p> <p>EGFR-TKI monotherapy or the combined regimen of EGFR-TKI and chemotherapy</p>

Endpunkte:

PFS, OS

Suchzeitraum:

Nur: prospective randomized controlled trials (phase II or III)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

8 (4585)

Qualitätsbewertung der Studien:

examined the randomization procedure, estimation of sample size, blinding, loss to follow-up, dropout and if the intention-to-treat analysis

Heterogenitätsuntersuchungen:

Chi-square test and I^2 statistic

Publication bias: Begg's test and Egger's test

3. Ergebnisdarstellung

Table 1. Baseline characteristics of the included trials in the meta-analysis.

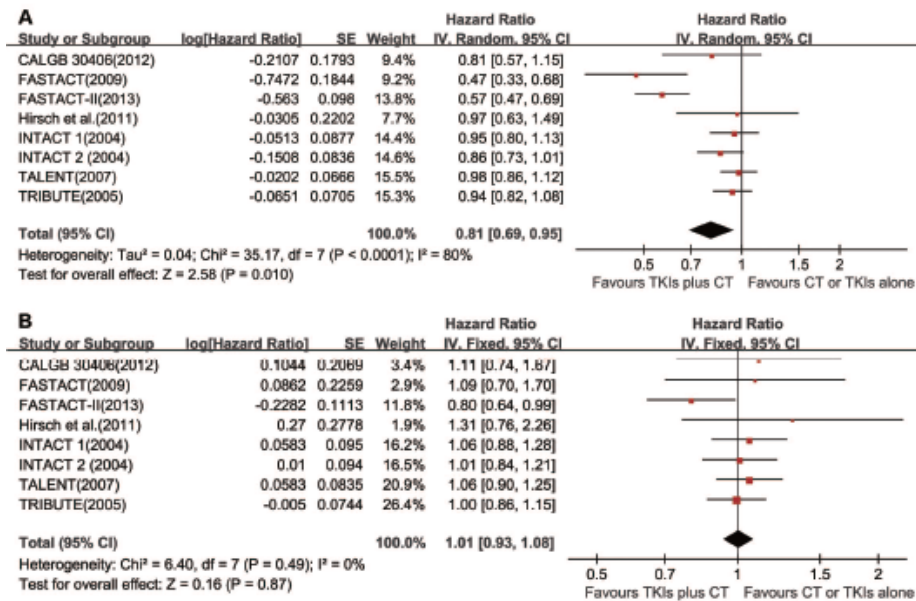
Trials(year)	TKIs	chemotherapy (dose*cycles)	Patients analyzed	Median age (range)	Female	Race (% Asian)	Newer/light smoker	EGFR mutation positive
FASTACT(2009) [13]	E ¹	DDP(75 mg/m ² d1)/VCBP(AUC = 5,d1)+GEM1250/mg/m ² ,d1,8,q4w*6	76vs78	57.5(33-79) vs57.0(27-79)	22vs24	93vs95	24vs28	2vs5
FASTACT-II (2013) [14]	E ¹	DDP(75 mg/m ² d1)/VCBP(AUC = 5,d1)+GEM1250/mg/m ² ,d1,8,q4w*6	226vs225	59.0(31-96)vs57.3(37-88)	94vs85	100vs100	112vs107	49vs48
INTACT 1(2004) [7] [17]	G ²	DDP(80 mg/m ² d1)+GEM1250 mg/m ² d1,8,q3w*6	365vs363	59(34-83)vs61(33-81)	85vs101	1.6vs0.8	NA	23vs9 ⁶
INTACT 2(2004) [8] [17]	G ²	CBP(AUC = 6)+TAX(225 mg/m ²),q3w*6	345vs345	61(27-86)vs63(31-85)	146vs133	NA	NA	
TALENT(2007) [9]	E	DDP(80 mg/m ² d1)+GEM1250 mg/m ² d1,8,q3w*6	580vs579	61(26-82)vs60(28-84)	125vs142	3vs4	8vs10	NA
TRIBUTE(2005) [10] [18]	E	CBP(AUC = 6)+TAX(200 mg/m ²),q3w*6	539vs540	63(24-84)vs63(26-84)	217vs207	3.9vs2.4	72vs44	15vs14
CALGB30406(2012) [12]	E	CBP(AUC = 6)+TAX(200 mg/m ²),q3w*6	100vs81	60(34-81)vs58(32-78)	58vs49	8vs6	100vs81	33vs33
Hirsch et al.2011 [11]	E	CBP(AUC = 6)+TAX(200 mg/m ²),q3w*4	71vs72	NA	31vs44	6vs12	NA	6vs9

Note: TKIs = tyrosine kinase inhibitors, PS = performance status, E = erlotinib, G = gefitinib, DDP = cisplatin, CBP = carboplatin, AUC = area under the curve, GEM = gemcitabine, q4w = every four weeks, vs = the combined regimen versus chemotherapy or TKIs monotherapy, NA = not available, TAX = paclitaxel.
¹Sequential administration of erlotinib following gemcitabine/platinum chemotherapy, rather than concurrent administration as the other trials.
²Only included patients treated with gefitinib 250 mg/d.
⁶Data from trials INTACT 1 and 2 together.
doi:10.1371/journal.pone.0079000.t001

Unselected Patients (4 Studien)

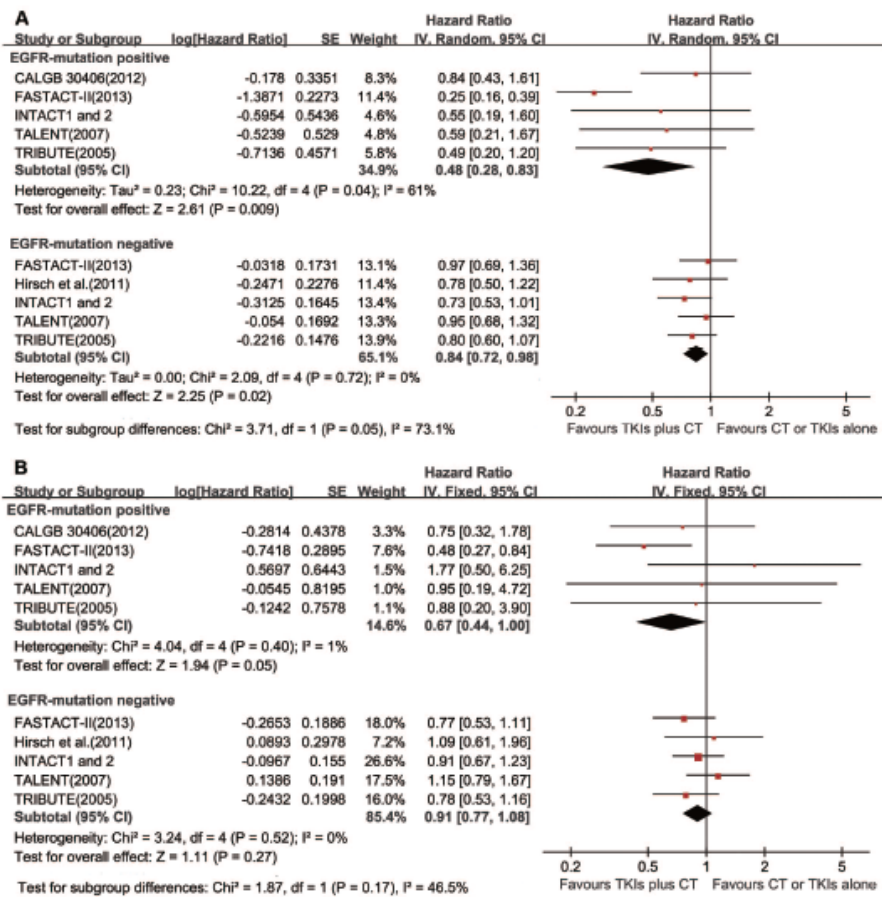
- **PFS:** Significant PFS benefit was observed from the combined regimen of TKIs and chemotherapy (HR= 0.81, 95% CI 0.69–0.95, P = 0.01; Figure 2a) based on random-effects model, due to significant heterogeneity (Chi² = 35.17, P<0.001; I^2 = 80%).
- **OS:** no evidence of improvement in OS with the combined regimen (HR= 1.01, 95% CI 0.93–1.08, P = 0.87, fixed-effects model)

Figure 2. Forest plots in unselected patients. Figure 2. Forest plots in unselected patients.



Selected Patients by EGFR-Mutation Status (4 Studien)

- PFS:** combined regimen was superior over chemotherapy or TKIs monotherapy with a significant improvement in PFS (HR= 0.48, 95% CI 0.28–0.83, P = 0.009); combined regimen also showed significant PFS benefit in the EGFR-mutation negative cohort, compared with chemotherapy or TKIs monotherapy (HR =0.84, 95% CI 0.72–0.98, p= 0.02)
- OS:** combined regimen marginally enhanced OS of EGFR-mutation positive patients (HR =0.67, 95% CI 0.44–1.00, P = 0.05), but not EGFR-mutation negative patients (HR =0.91, 95% CI 0.77–1.08, p= 0.27)



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

Pan G et al., 2013:

Comparison of the efficacy and safety of single-agent erlotinib and doublet molecular targeted agents based on erlotinib in advanced non-small cell lung

1. Fragestellung

This study aims to assess the efficacy and safety of doublet targeted agents based on erlotinib in patients with advanced NSCLC.

2. Methodik

Population:

Adult patients with advanced NSCLC

Intervention:

doublets (erlotinib plus another targeted drugs)

Komparator:

erlotinib

cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis [55]

Endpunkte:

OS, ORR, DCR (disease control rate), side effects

Suchzeitraum:

Bis 11/2012, nur RCTs

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

5 (2100 Patienten)

Qualitätsbewertung der Studien:

k.A.

Heterogenitätsuntersuchungen:

I²

3. Ergebnisdarstellung

mean age 63; 1,224 men and 876 women; 118 stage IIIB and 1,180 stage IV; 441 squamous cell cancers, 1,287 adenocarcinomas, and 372 other pathological types

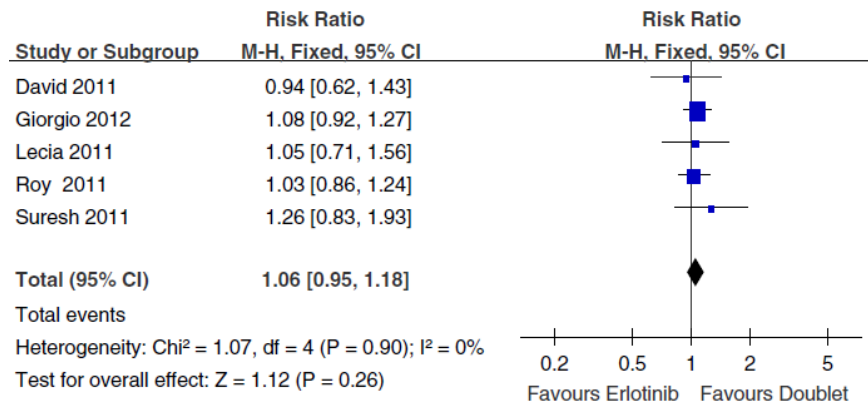
Table 1 Main characteristics of the five studies included in the meta-analysis

	No. of male/ female	Median age (years)	ECOG PS score	Stage IIIB/IV	Histology type SCC, AC	Smoking history (Y/N)	No. of prior chemotherapy regimens	Treatment schedule	Objective response rate	Disease control rate	1-year over survival rate
David 2011	166 88/78	65	48 (0) 90 (1) 23 (2) 5 (unknown)	ND	SCC 50 Others 116	139/27	101 (1) 65 (2)	Erlotinib (150 mg daily) + sorafenib (400 mg twice daily) vs erlotinib + placebo	9/111 6/55	60/111 21/55	40/111 21/55
Giorgio 2012	960 581/379	61	359 (0) 598 (1)	74/886	SCC 270 AC 506 Others 184	774/186	680 (1) 269 (2) 11 (>3)	Erlotinib (150 mg daily) + sunitinib (37.5 mg daily) vs erlotinib + placebo	51/480 3/480	206/480 68/480	192/480 178/480
Lecia 2011	167 100/67	63	40 (0) 126 (1) 1 (unknown)	19/148	SCC 50 AC 101 Others 16	132/35	101 (1) 66 (>1)	Erlotinib (150 mg daily) + tivantinib (360 mg twice daily) vs erlotinib + placebo	8/84 6/83	22/84 17/83	32/84 30/83
Roy 2011	636 341/295	65	250 (0) 342 (1) 43 (2)	ND	SCC 28 AC 477 Others 131	569/67	ND	Erlotinib (150 mg daily) + bevacizumab (15 mg/kg iv) vs erlotinib + placebo	38/319 19/317	136/319 104/317	134/319 129/317
Suresh 2011	171 114/57	62	ND	25/146	SCC 43 AC 87 Others 41	149/22	126 (1) 45 (2)	Erlotinib (150 mg/day, daily) + R1507 (9 mg/kg/wk or 16 mg/kg every 3 weeks iv) vs erlotinib + placebo	9/114 5/57	60/114 28/57	48/114 19/57

Effects: fixed effect models

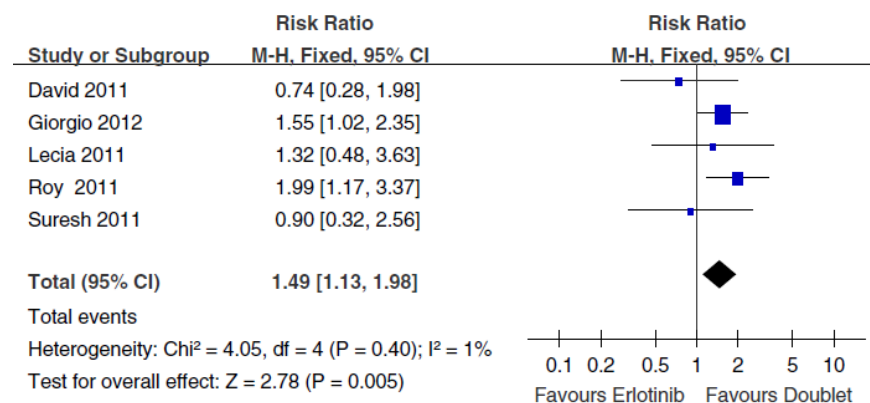
OS

One-year OS did not significantly improve with doublets compared with single erlotinib (HR 1.06, 95 % CI 0.95–1.18, p=0.26; fixed effect model)



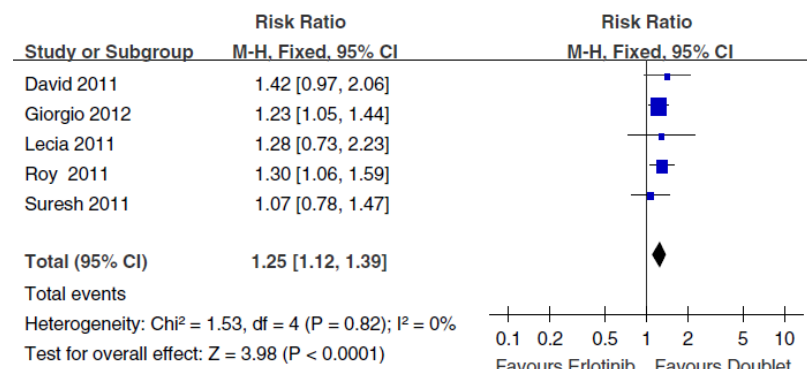
ORR

ORR were significantly superior with doublets (HR 1.49, 95%CI 1.13–1.98, $p < 0.05$;



DCR (disease control rate)

and HR 1.25, 95%CI 1.12–1.39, $p < 0.05$)



Side effects/ AEs

All grades of the most frequent side effects such as rash, anemia, diarrhea, anorexia, and fatigue were similar for two groups (HR 1.25, 95 % CI 0.99–1.58; 0.98, 95 % CI 0.78–1.24; 1.43, 95%CI 0.97–2.11; 1.18, 95%CI 0.84–1.65; 1.23, 95 % CI 0.86–1.77, respectively; random effect model). The grade ≥ 3 toxicity was not significantly different (HR 1.40, 95 % CI 0.97–2.01; random effect model). Some adverse events (e.g., alopecia, dyspnea, dry skin, hypertension, bleeding complications, stomatitis, interstitial lung disease, and thrombocytopenia) could not be analyzed precisely due to their low incidence.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The results of this systematic review suggest that patients with advanced NSCLC might benefit from doublet-targeted therapy based on erlotinib compared to erlotinib alone. However, an individual patient data systematic review and meta-analysis are needed to give us a more reliable assessment of the size of benefits and to explore whether doublet therapy may be more or less effective for particular types of patients.

Perez-Moreno MA et al., 2014:

Systematic review of efficacy and safety of

1. Fragestellung

to evaluate the efficacy and safety of pemetrexed therapy in adult patients with advanced stage NSCLC.

And the specific objectives were to evaluate the efficacy of pemetrexed in NSCLC in each of the approved indications first-line induction, maintenance and second-line), according to histology (squamous/epidermoid adenocarcinoma or large cell) and to assess safety according to concomitant

<p>pemetrexed in non-small-cell-lung cancer [56]</p>	<p>therapy administered.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: NSCLC, Population: age 18 years or older patients</p> <p>Intervention: <i>pemetrexed</i></p> <p>Komparator: <i>Other available therapies</i></p> <p>Endpunkte: Nicht vorab spezifiziert</p> <p>Suchzeitraum: 04/ 2004 is 04/ 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (3541), nur RCTs</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: specific assessment scales, Critical Appraisal Skills Program (CASP) adapted for CASP Spain</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen:</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Eingeschlossene RCTs in Metaanalyse: nur first line, Studienqualität moderate bis high</p> <p>In first-line induction, treatment with pemetrexed associated with a platinum was similar in terms of efficacy to other alternative chemotherapy regimens, except in patients with non-squamous histology, in whom survival was higher in the experimental group. In maintenance treatment, greater efficacy was seen with pemetrexed in patients with nonsquamous histology. In second-line treatment, there were no significant differences in terms of efficacy and safety for pemetrexed treatment versus other chemotherapy options. The most frequent adverse reactions were: hematological, gastrointestinal and neurological. All were significantly less frequent with pemetrexed versus other alternative therapies, except for liver toxicity.</p>
--	--

Table 5 Efficacy results of PMX in NSCLC

Study	Study objective	Efficacy variables										
Scagliotti et al. [13]	First-line therapy: induction	OS (months)			PSF (months)			Rate response (%)				
		CP	CG	<i>p</i>	CP	CG	<i>p</i>	CP	CG	<i>p</i>	CG	<i>p</i>
		Overall population	10.3	10.3		9.4	10.8	0.05	30.6		28.2	<0.001
		Non-squamous	11.8	10.4	0.005	5.3	4.7					
		Adenocarcinoma	12.6	10.9	0.03							
		Large cell	10.4	6.7	0.03							
Gronberg et al. [15]		OS (months)			4.4		5.5					
		CP	CG	<i>p</i>								
		Overall population	7.3	7.0	0.63							
Socinski et al. [16]		OS (months)			Time to progression (months)				Rate response			
		CP	CG	<i>p</i>	CP	CG	<i>p</i>	CP	CG	<i>p</i>	CG	<i>p</i>
		Overall population	7.8	7.5	0.77	6	4.1		2.8	0	19.4	27.1
Rodriguez-Pereira et al. [17]		OS (months)			Pemetrexed/Cb			Docetaxel/Cb			<i>p</i> HR	
		CP	CG	<i>p</i>	14.9			14.7			0.933	
		Overall population	14.9			14.7			0.933			
		PFS (months)	5.8			6.0			0.801			
		DoR (months)	5.5			5.4			0.643			
		SWT 3-4	3.2			0.7			<0.001			
		SWT 4	12.2			2			<0.001			
SWT clinica	3.6			1.3			<0.001					
Al-Saleh et al. [22]		HR (OS) favours experimental group = 0.88 [0.81-1.08]										

Table 6 continued

Study	Study objective	Efficacy variables										
Ciallema et al. [18]	First-line therapy: maintenance	OS (months)			PSF (months)			Rate response (%)				
		PMX	Placebo	<i>p</i>	PMX	Placebo	<i>p</i>	PMX	Placebo	<i>p</i>	Placebo	<i>p</i>
		Overall population	13.4	10.6	0.012	4.0	2.0	<0.0001	52	33	<0.0001	
		Non-squamous	15.5	10.3	0.02	4.4	1.8	<0.0001	58	33	<0.0001	
		Adenocarcinoma	16.8	11.5	0.026	4.6	2.7	<0.0001	61	33	<0.0001	
		Large cell	8.4	7.9	0.964	4.5	1.5	0.125	46	33	0.67	
Belani et al. [19]		OS (months)			Pemetrexed			Placebo			<i>p</i> HR	
		PMX	Placebo	<i>p</i>	5.75			3.71			<0.267	
		Overall quality of life			6.51			3.98			0.512	
Paz-Ares et al. [20]		Eixus (%)			PFS (months)			Rate response (%)*				
		PMX	Placebo	<i>p</i>	PMX	Placebo	<i>p</i>	PMX	Placebo	<i>p</i>	Placebo	<i>p</i>
		79	74	>0.01	4.1	2.6	<0.001	Complete response (%)	0	0	NE	
								Partial response (%)	3	0.6	0.18	
								Stable disease (%)	69	59	0.039	
Hanna et al. [21]	Second line therapy	OS (months)			Pemetrexed			Docetaxel			<i>p</i>	
		PMX	Placebo	<i>p</i>	2.9			2.9			0.759	
		OS median (months)			8.3			7.9				
		Time to progression (months)			3.4			3.5			0.721	
						DoR (months)			5.3		0.427	

Cb carboplatin, CP cisplatin/pemetrexed, CG cisplatin/gemcitabine, CbP carboplatin/pemetrexed, CbG carboplatin/gemcitabine, CbD carboplatin/docetaxel, PMX pemetrexed, DoR response duration, QoL quality of life, OS Overall survival, PFS survival progression free, pHR Hazard ratio, R response, SWT survival without toxicity
 * Patients with Complete response + Partial response + stable disease
 † Disease control (6 weeks)

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Due to the high degree of uncertainty as to its efficacy in certain subgroups of patients, including conflicting data; to its recent incorporation, and therefore lack of safety data in the medium and long term, and the high budgetary impact of its incorporation into health systems, it seems reasonable to optimize its use, identifying those patients who may benefit most.

Petrelli et al., 2012:

Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a meta-analysis

1. Fragestellung

To evaluate the benefit of **EGFR TKIs** in EGFR-mutated NSCLCs. Eligible studies included published randomized controlled trials in which erlotinib or gefitinib (alone or with chemotherapy) were compared with standard therapy

2. Methodik

Population:

Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC und EGFR-Mutation, die entweder in der Erstlinie oder in späteren Behandlungslinien mit Erlotinib oder Gefitinib behandelt wurden

Intervention:

TKIs (allein oder + Chemotherapie)

of 13 randomized trials [57]

Komparator:
Chemotherapie ohne TKI
Endpunkt:
OS, PFS, ORR
Methode:
systematic review and meta-analysis of RCTs
Suchzeitraum:
bis 2011
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):
13 (n= 10 433)

3. Ergebnisdarstellung

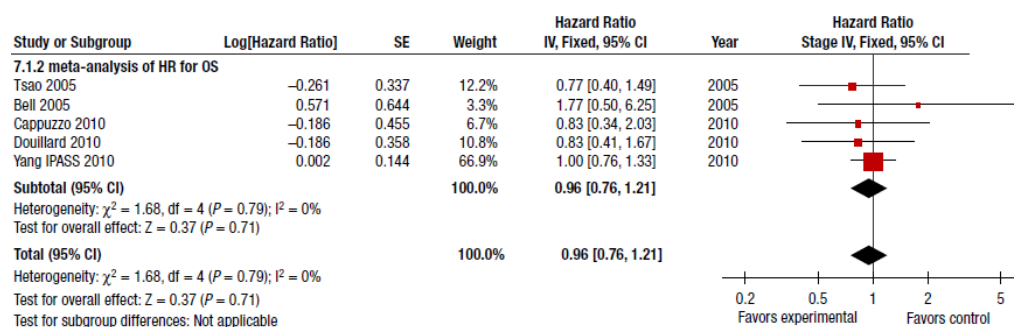
8 first line trials

Table 1 Characteristics of the 11 Randomized Trials Included in the Metanalysis

Study author-year (ref.)	Trial N° enrolled pts PS 0-1/ median age	ADK Histology (%)	Treatment arms	Crossover to TKI (%)	EGFR mut screened pts	tot. EGFR mut. pts exp + control arms N° (%)	% EGFR mut. 19-21	Response rate % exp/control RR (p)	PFS mo (exp/control) HR (p)	OS mo (exp/control) HR (p)
Mok TS-2009 (19) Yang CH-2010 (28)	IPASS 1217 90%/57	96,3%	A: Gefitinib 250 mg/day B: CBDCA AUC 5-6 + Paclitaxel 200 mg/m ² BSA	39,5%	437	261 (59,7%)	96,1%	71,2%/47,3% RR 1.51 (p<0.001)	9.5/6.3 HR 0.48 (p<0.001)	mo N.A. HR 1.002 (p=0.990)
Maemondo M-2010 (22)	228 98,7%/63	93,4%	A: Gefitinib 250 mg/day B: CBDCA AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m ² BSA	94,6%	228 (all enrolled pts)	228 (100%)	93,6%	73,7%/30,7% RR 2.4 (p<0.001)	10.8/5.4 HR 0.3 (p<0.001)	30.5/23.6 HR N.A. (p=0.31)
Douillard JY-2010 (23)	INTEREST 1466 88,4%/60,5	56,6%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Docetaxel 75 mg/m ² BSA (2 nd line)	37%	297	44 (15%)	86%	42,1%/21,1% RR 2 (p=0.04)	7/4.1 HR 0.16 (p=0.001)	14,2/16,6 HR 0.83 (p=0.59)
Mitsudomi T-2010 (24)	WJTOG3405 172 100%/64	83,5%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Docetaxel 60 mg/m ² BSA + CDDP 80 mg/m ² BSA	59,3%	172 (all enrolled pts)	172 (100%)	100%	62,1%/32,2% RR 1.93 (p=0.117 with measurable disease) (p<0.0001)	9,2/6,3 HR 0.489 (p<0.0001)	N.A.
Cappuzzo F-2010 (25)	SATURN 889 100%/60	45,3%	A: Erlotinib 150 mg/day B: Placebo	67%	518	58 (11,1%)	84,4%	N.A.	mo N.A. HR 0.10 (p<0.0001)	mo N.A. HR 0.63 (p=0.6810)
Tsao MS-2005 (26)	BR.21 731 66%/61	50%	A: Erlotinib 150 mg/day B: Placebo	7,4%	177	40 (22,6%)	80%	N.A.	N.A.	mo N.A. HR 0.77 (p=0.54)
Bell DW-2005 (27)	INTACT 1 INTACT 2 2130 90%/60,6	52,3%	A: CDDP 80 mg/m ² BSA + GEM 1250 mg/m ² BSA +/- Gefitinib 250 mg/day B: CBDCA AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m ² BSA +/- Gefitinib 500 mg/day	N.A.	312	32 (10%)	87,5%	72%/40% RR 1.81 (p=0,3)	6,7/4,5 HR 0,4 (p=N.A.)	mo N.A. HR 1,77 (p=N.A.)
Zhou C-2010 (29)	OPTIMAL 165 N.A./N.A.	87%	A: CBDCA AUC 5-GEM 1000 mg/m ² BSA B: Erlotinib 150 mg/day	N.A.	165 (all enrolled pts)	165 (100%)	91%	83%/36% RR 2.3 (p 0.0000)	13.1/4.6 HR 0.16 (p < 0.0001)	N.A.
Kris MG-2009 (31)	ISEL 1632 66,5%/61,8	45%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Placebo (pretreated)	3%	215	26 (12%)	82%	37,5%/0% RR N.A.	10,8/3,8 HR N.A.	N.A.
Maruyama R-2008 (46) Kris MG-2009 (31)	V 15-32 490 95,7%/56% <64y	77,7%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Docetaxel 60 mg/m ² BSA (2 nd line)	53%	57	31 (54,4%)	96%	66,7%/45,4% RR N.A.	7,5/9,0 HR N.A.	N.A.
Eberhard DA-2005 (33)	TRIBUTE 1079 99,9%/62,6	61%	A: CBDCA AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m ² BSA + Erlotinib 150 mg/day B: CBDCA AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m ² BSA + Placebo	N.A.	228	29 (12,7%)	86,2%	53%/21% RR 2.5 (p=0,13)	N.A.	mo N.A. HR N.A. (p=0,96)
Rosell R (45)	EURTAC 174/ 86%/ 66	N.A.	A: erlotinib 150 mg/day B: cisplatinum-based doublets	N.A.	1,227	174 (14,1%)	100%	58%/15% RR 3.89 (p=N.A.)	5,2/9,7 HR 0,37 (p<0.0001)	NA for updated analysis

Response rate (7 trials, 994 patients, 3 trials erlotinib, 4 trials gefitinib): statistically significant difference in favor of EGFR TKI (RR, 2.09 [1.82, 2.39]; p=0.04; fixed-effects model)

OS: Forrest Plot for Hazard Ratio



	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In conclusion, NSCLCs harboring EGFR mutations derive greater benefit from erlotinib or gefitinib than from chemotherapy, either in first-line or subsequent lines of therapy. These agents double the chance of an objective response and reduce the risk of progression by about 70 % but do not increase OS.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine Beschreibung zur Evaluation der Qualität der eingeschlossenen Studien. Daten zu OS und PFS liegen für first und second line nicht getrennt vor.
<p>Petrelli F et al., 2013:</p> <p>Platinum re-challenge in patients with advanced NSCLC: A pooled analysis [58]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This systematic analysis is the first review aiming to assess the clinical efficacy of platinum-doublet re-challenge, by using data pooled from clinical studies that enrolled patients with relapsed NSCLC after the first-line (platinum-based) failure.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with advanced NSCLC</p> <p>Intervention: second-line, platinum-based doublets, containing PEM or TAX agents</p> <p>Endpunkte: OS or PFS and RR</p> <p>Studiendesign: prospective clinical trials, minimum of 10 patients</p> <p>Suchzeitraum: between 1998 and 2012</p> <p>Ausschlusskriterien: Studies published in a language other than English or that included less than 90% of patients pre-treated with platinum-based first-line doublets were excluded.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (n = 607)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Therapielinie:</u> Zweitlinie: (n = 364), Drittlinie oder mehr: n = 243 (40 %)</p> <p><u>Studiendesign:</u> 5 phase II trials, 3 prospective series, 1 prospective study, 2 retrospective analysis</p>

Therapieschemen: Carboplatin/PEM, Carboplatin/Gemcitabin oder PEM, platinbasiert/PEM, Cisplatin/DOC, Carboplatin/Paclitaxel, Cisplatin/Paclitaxel

Time to progression (1st line):

0,8 – 13,7 month or 21,9 % -78,8 % > 6 month

Zweitlinientherapie-Studien - Ergebnisdarstellung

Response Rate (range) 15 – 40 %

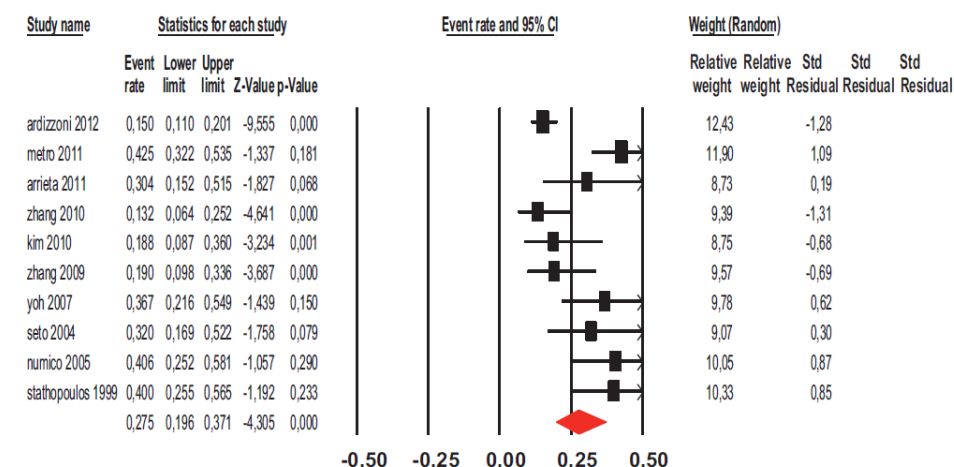
PFS (range): 3,2 – 6,4 month

OS (range): 8,5 – 12,5 month

Ergebnisdarstellung (**gesamt**):

ORR

with platinum-combinations was 27,5 %, with 22 % in (in all histologies) for patients treated with PEM-based doublets (range: 13,4 % – 34,1 %) and 37,8 % (range: 29,7 % – 46,7 %) for TAX-based doublets ($p < 0,0001$).



PFS

overall median PFS and survival time following second-line therapy were 3,9 (range 2,3 – 6,43) and 8,7 (range 8 – 17,4) months with weighted median PFS/OS of 3,9/8,7 months for PEM- and 5,3/8,5 months for TAXs-doublets ($p < 0,0001$ for PFS).

Sensitivity testing:

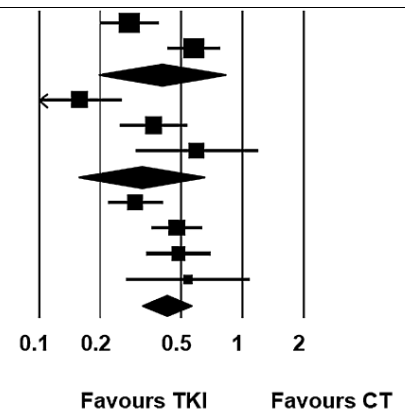
The median weighted PFS and OS were 3.9 and 8.7 for second-line trials and 5.8 and 10 months for trials that included patients treated both as second-line and beyond.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

With the limitations of small and not randomised trials included, this pooled analysis shows that NSCLC patients who relapsed after a first-line platinum-based chemotherapy obtain a tumour response of 27% from a platinum rechallenge containing PEM or TAXs. Response rate and median PFS appear better with TAXs-than with PEM-doublets.

	<p>5. Hinweise durch FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> • no quality assessment of studies • using a random-effect model, heterogeneity not further mentioned • inclusion criteria for study design do not match with included studies • only two thirds had adenocarcinoma • no significant publication bias detected
<p>Pilotto S et al., 2014:</p> <p>Predictors of outcome for patients with lung adenocarcinoma carrying the epidermal growth factor receptor mutation receiving 1st-line tyrosine kinase inhibitors: Sensitivity and meta-regression analysis of randomized trials [59]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We performed a sensitivity and meta-regression analysis, cumulating all randomized trials exploring the benefit of afatinib, erlotinib and gefitinib <i>versus</i> chemotherapy in advanced EGFR mutant NSCLC, to investigate the potential role of additional clinico-pathological predictors of TKIs efficacy.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced EGFR mutant NSCLC</p> <p>Intervention: afatinib, erlotinib , gefitinib</p> <p>Komparator: chemotherapy</p> <p>Endpunkte: PFS, OS, ORR</p> <p>Suchzeitraum: bis 06/2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (1075)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: Durchgeführt (I²)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>PFS 9 RCT (1790patients)</p>

<i>Wu et al ASCO 2013</i>	0.280	0.201	0.391
<i>Sequist et al JCO 2013</i>	0.580	0.431	0.781
Afatinib	0.405	0.198	0.826
<i>Zhou et al LO 2011</i>	0.160	0.099	0.258
<i>Rosell et al LO 2012</i>	0.370	0.252	0.544
<i>Gridelli et al JCO 2012</i>	0.600	0.300	1.200
Erlotinib	0.319	0.158	0.645
<i>Maemondo et al NEJM 2010</i>	0.300	0.220	0.410
<i>Mok et al NEJM 2009</i>	0.480	0.360	0.640
<i>Mitsudomi et al LO 2009</i>	0.489	0.338	0.707
<i>Han et al JCO 2012</i>	0.544	0.269	1.100
Gefitinib	0.425	0.322	0.561



ORR 9 RCT (1733 patients)

Overall response rate, risk ratio and interaction test (Cochrane-Q and *p* value) according to ethnicity (Asian versus Caucasian versus mixed), trial design (prospective versus retrospective) and drug (gefitinib versus erlotinib versus afatinib).

Subgroups	ORR (%) [95% CI]		RR (95% CI) <i>p</i> value	Interaction [Cochrane-Q] <i>p</i> value	
	TKI	CT			
Ethnicity	Asian	71.2 [66.7–74.7]	34.1 [30.1–38.2]	2.13 (1.69–2.37) <0.0001	[6.129] 0.044
	Caucasian	58.1 [47.7–68.5]	14.9 [7.4–22.4]	3.89 (2.28–6.27) <0.0001	
	Mixed	54.8 [48.6–60.9]	22.4 [15.3–29.4]	2.41 (1.72–3.37) <0.0001	
Trial Design	Prospective	65.1 [61.8–68.4]	25.8 [22.2–29.4]	2.50 (2.16–2.90) <0.0001	[13.633] <0.0001
	Retrospective	69.6 [62.9–76.4]	43.2 [35.7–50.8]	1.57 (1.29–1.92) <0.0001	
Drug	Gefitinib	71.5 [66.6–76.3]	38.0 [32.7–43.3]	1.81 (1.54–2.11) <0.0001	[9.924] 0.007
	Erlotinib	67.0 [60.3–73.7]	24.1 [17.8–30.4]	2.58 (1.98–3.37) <0.0001	
	Afatinib	68.1 [63.7–72.5]	22.8 [17.4–28.1]	2.70 (2.11–3.45) <0.0001	

ORR, overall response rate; CI, confidence intervals; TKI, tyrosine kinase inhibitors; CT, chemotherapy; RR, relative risk.

OS 7 (1075 patients)

No statistically significant differences in OS were observed (HR 1.03, 95% CI 0.86–1.23, *p* = 0.72).

Meta-regression

None of the putative predictors of outcome as continuous variables, Asian ethnicity (*Z*-value = -1.13; *p* = 0.25), female gender (*Z*-value = 1.59; *p* = 0.11), never-smoking status (*Z*-value = 1.54; *p* = 0.12), and exon-19 EGFR mutation (*Z*-value = 1.15; *p* = 0.87) significantly affected PFS at the meta-regression analysis (Supplementary Fig. II). Conversely, Asian ethnicity (*Z*-value = -2.23; *p* = 0.01), female gender (*Z*-value = -2.84; *p* = 0.044) and non-smoking status (*Z*-value = -3.23; *p* = 0.0012) significantly correlates with response with the exception of the exon-19 deletion (*Z*-value = 0.66; *p* = 0.50)

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

With regard to progression-free survival (PFS), a significant interaction according to ethnicity (Asian versus Caucasian versus mixed) and to trial design (retrospective versus prospective EGFR analysis), was found; a trend toward significance with regard to type of drug (gefitinib versus erlotinib versus afatinib) was determined. No statistically significant differences in

survival were observed. With regard to response, a significant interaction according to ethnicity, trial design and type of drug, was found.

Qi WX et al., 2012:

Erlotinib and pemetrexed as maintenance therapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and indirect comparison [62]

1. Fragestellung

Two new agents have recently been licensed as maintenance therapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) by the US Food and Drug Administration. This paper aims to systematically review the evidence from all available clinical trials of erlotinib and pemetrexed as maintenance therapy for advanced NSCLC.

2. Methodik

Population:

advanced NSCLC

Intervention:

erlotinib or pemetrexed

Komparator:

placebo or observation

Endpunkte:

Nicht vorab spezifiziert

Suchzeitraum:

1980 bis 03/2011

Nur prospective RCTs

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

5 (Gesamtzahl: k.A.)

Qualitätsbewertung der Studien:

Jadad scale

Heterogenitätsuntersuchungen:

I²

3. Ergebnisdarstellung

Table 1. Characteristics of the five trials in the meta-analysis.

Study/Year	Recruiting time	Initial therapy prior to maintenance	Maintenance therapy	Patients (n)	Patients ethnicity		Median age, y	Male sex, %	Median OS, mo	Median PFS/TTP, mo	Jadad score
					Caucasian, n	Non-Caucasian, n					
Cappuzzo et al., 2010 ²⁵ (SATURN)	2005–2008	Platinum based doublet chemotherapy for less than 6 cycles	Erlotinib 150 mg/d, po	438	370	68	60	73%	12	12.3 weeks	3
			placebo	451	376	75	60	75%	11	11.1 weeks	3
Herbst et al., 2005 ²⁶ (TRIBUTE)	2001–2002	CBP plus PTX for less than 6 cycles plus erlotinib 150 mg/d po	Erlotinib 150 mg/d, po	539	452	87	62.7	59.7%	10.6	5.1	3
			The same treatment schedule without erlotinib	540	482	57	62.6	61.6%	10.5	4.9	
Petrol et al., 2010 ²⁵ (IFCT-GFPC 0502)	2006–2009	GEM plus DDP for four cycles	GEM 1250 mg/m ² d1, 8, iv, q. 3.w.	154	–	–	–	–	–	3.7	3
			Erlotinib 150 mg/d po	155	–	–	–	–	–	2.8	
Ciuleanu et al., 2009 ²⁷	2005–2008	Platinum-based chemotherapy for four cycles	Observation	155	–	–	–	–	–	2.1	
			Pemetrexed 500 mg/m ² d1, iv, q. 3.w.	441	279	162	60.6	73%	13.4	4.3	5
Paz-Ares et al., 2011 ²⁸ (PARAMOUNT)	2006–2010	Pemetrexed plus DDP for four cycles	Placebo	222	149	73	60.4	73%	10.6	2.6	3
			Pemetrexed 500 mg/m ² d1, iv, q. 3.w. + BSC	359	339	20	61	56%	–	3.9	
			Placebo + BSC	180	171	9	62	62%	–	2.6	

AUC = area under the concentration/time curve; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TTP = time-to progression; BSC = best support care; GEM = gemotabine; DDP = cisplatin; CBP = carboplatin; PTX = paclitaxel.

OS (3 Studien, n= 2278)

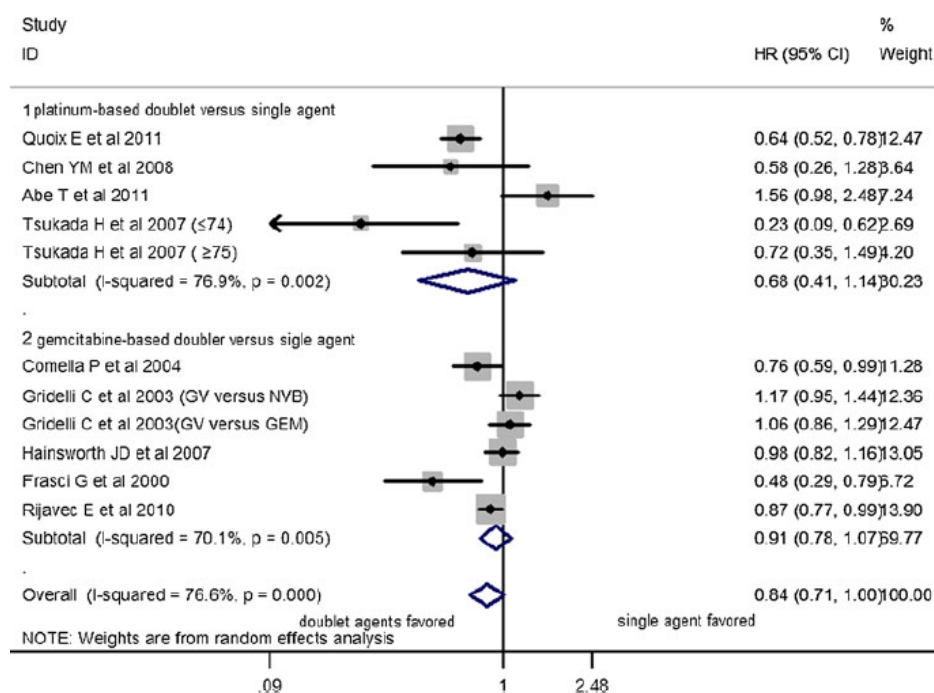
	<p>pooled erlotinib versus placebo and found a pooled HR of 0.90 (95% CI 0.83–0.98, p=0.02)</p> <p>PFS</p> <p>Pooled analysis favored the erlotinib group giving HR of 0.77 (95% CI 0.70–0.84, p<0.00001)</p> <p>Indirect comparison</p> <p>We did not observe a significant difference between erlotinib and pemetrexed in terms of OS (HR 0.88, 95% CI 0.71–1.08, p= 0.22) using placebo as a comparator. But the results of the indirect comparison of PFS data suggested that people taking pemetrexed were less likely to progress than those taking erlotinib (HR 0.71, 95% CI 0.60–0.85, p<0.0001). Pemetrexed might therefore be superior to erlotinib in preventing progression in this patient population.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>There is evidence to suggest that maintenance treatment with erlotinib or pemetrexed has clinically relevant and statistically significant advantages over treatment with placebo or observation in patients with advanced NSCLC.</p>
<p>Qi WX et al., 2012:</p> <p>Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [61]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to perform a systematic review and meta-analysis of all randomized controlled trials that compared the efficacy of doublet versus single third-generation cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: elderly (older than 65 years) patients with advanced non-small-cell lung cancer. First-line</p> <p>Interventionen: doublet cytotoxic agents</p> <p>Komparator: single third-generation cytotoxic agent</p> <p>Endpunkte: OS, TTP, ORR, Toxicity</p> <p>Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p>Suchzeitraum: 1980-2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 (n= 2 510)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

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

References	Years	Patient age	Chemotherapy regimens	No. of patients	Median TTP (months)	Median PFS (months)	Median OS (months)	1-year SR (%)
Quoix et al. [18] (FCT-0501)	2011	≥70	CBP AUC = 6 d1 + PTX 90 mg/m ² , d1,8,15 iv q4w. NVB 25 mg/m ² , d1,8 iv q3w. or GEM 1,150 mg/m ² , d1,8 iv q3w.	225	NA	6.0	10.3	44.5
Chen et al. [19]	2008	≥70	NVB 22.5 mg/m ² iv, d1,8 + DDP 50 mg/m ² iv d1 q3w. NVB 25 mg/m ² , d1,8 iv q3w.	34	5.2	NA	11.3	47.2
Comella et al. [20]	2004	≥70 or poor performance status	GEM 1,000 mg/m ² iv, d1,8 + NVB 25 mg/m ² d1,8 iv q3w. GEM 1,000 mg/m ² iv, d1,8 + PTX 80 mg/m ² iv, d1,8 q3w. GEM 1,200 mg/m ² iv, d1,8,15 q4w. PTX 100 mg/m ² iv, d1,8,15 q4w.	68	NA	NA	9.7	32%
Gridelli et al. [7] (MILES)	2003	≥70	GEM 1,000 mg/m ² iv, d1,8 + NVB 25 mg/m ² iv, d1,8 q3w. GEM 1,200 mg/m ² iv, d1,8 q3w. GEM 1,000 mg/m ² iv, d1,8 + NVB 25 mg/m ² iv, d1,8 q3w. NVB 30 mg/m ² iv, d1,8q3w.	232	19 weeks	NA	30 weeks	30
Hainsworth et al. [21]	2007	>65 or poor performance status	GEM 800 mg/m ² iv, d1,8,15 + TXT 30 mg/m ² iv, d1,8,15 q4w. TXT 36 mg/m ² iv, d1,8,15 q4w.	174	4.8	NA	5.5	26%
Frasci et al. [22]	2000	≥70	GEM 1,200 mg/m ² iv, d1,8 + NVB 30 mg/m ² iv, d1,8 q3w. NVB 30 mg/m ² iv, d1,8 q3w.	60	NA	NA	29 weeks	30%
Rijavec et al. [23]	2010	≥70	TXT 35 mg/m ² iv, d1,8,15 + GEM 800 mg/m ² iv, d1,8,15 q4w. TXT 35 mg/m ² iv, d1,8,15q4w.	36	3.9	NA	7.2	NA
Kampanizis et al. [24]	2010	≥70	TXT 30 mg/m ² iv, d1,8 + GEM 900 mg/m ² iv, d1,8 q3w. GEM 1,200 mg/m ² iv, d1,8 q3w.	49	3.17	NA	15.9	NA
Tsukada et al. [25]	2007	≥70	TXT 20 mg/m ² iv, d1,8,15 + DDP 25 mg/m ² iv, d1,8,15 q4w. TXT 25 mg/m ² iv, d1,8,15 q4w.	63	NA	NA	NA	NA
Abe et al. [26]	2011	≥70	TXT 20 mg/m ² iv, d1,8,15 + DDP 25 mg/m ² iv, d1,8,15 q4w. TXT 60 mg/m ² iv, d1 q3w.	139	NA	NA	13.3	NA

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

Overall survival (9 trials): no statistically significant difference, HR of 0.84 (95% CI = 0.71–1.00, p = 0.053, I²=76.6%)



1-year survival (6 trials) statistically significant difference in favor of doublet therapy (RR = 1.17, 95 % CI = 1.02–1.35, p = 0.03, I²=47.1%)

TTP (3 trials):

statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR = 0.76, 95 % CI = 0.60–0.96, p=0,022, I²=72.2%).

ORR (10 trials):

statistically significant difference in favor of doublet therapy (RR = 1.54, 95 % CI = 1.36–1.73, p = 0.0001, I²=0)

Toxicity:

More incidences of grade 3 or 4 anemia, thrombocytopenia, and neurotoxicity were observed with doublet therapy. With respect to the risk of

	<p>grade 3 or 4 neutropenia and nonhematologic toxicities such as diarrhea, fatigue, nausea, and vomiting, equivalent frequencies were found between the two groups</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our meta-analysis showed that doublet therapy was superior to single-agent therapy as first-line treatment for elderly patients with advanced NSCLC in terms of OS, TTP, ORR, and 1-year SR, but more hematologic toxicities and neurotoxicity were observed with doublet therapy. Due to significant heterogeneity between randomized trials, we performed a subgroup analysis based on different chemotherapy regimens. Similar results were found in platinum-based doublet therapy, although the OS benefit with doublet therapy was not significant. Furthermore, gemcitabine-based doublet significantly increased ORR compared with single agent, but it did not translate into an increase in survival benefit.</p> <p>Platinum-based doublet therapy might be considered as first-line treatment for older patients to improve efficacy, but the optimal drug dosage and treatment schedule should be investigated in future prospective clinical trials. Gemcitabine-based doublet therapy could be considered for elderly patients who were not suitable for platinum-based chemotherapy due to its tendency to improve OS and 1-year SR.</p>
<p>Qi W-X et al., 2013</p> <p>Overall Survival Benefits for Combining Targeted Therapy as Second-Line Treatment for Advanced Non-Small-Cell-Lung Cancer: A Meta-Analysis of Published Data [63]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We thus performed a meta-analysis of RCTs to compare the efficacy and safety of combining targeted therapy vs. erlotinib alone as second-line treatment for advanced NSCLC.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>Patients with pathologically confirmed of advanced NSCLC and previously treated</p> <p>Intervention:</p> <p>combined targeted therapy</p> <p>Komperator:</p> <p>erlotinib alone or erlotinib plus placebo</p> <p>Endpunkte:</p> <p>overall survival (OS), progression-free survival (PFS), overall response rate (ORR), grade 3 or 4 adverse event (AEs)</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>1980 bis 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (gesamt):</p> <p>8 / 2 417</p> <p>prospective phase II and III randomized controlled trials (RCTs)</p>

	<p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>Jadad score</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen:</p> <p>x²-based Q statistic used, considered statistically significant when p (heterogeneity) < 0,05 or I²>50%, if existed, data analyzed by REM (the DerSimonian and Laird method)</p> <p>„Publication bias“-Berechnung:</p> <p>Begg and Egger tests: no evidence of publication bias</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • significantly improved OS (HR 0.90, 95%CI: 0.82–0.99, p = 0.024), PFS (HR 0.83, 95%CI: 0.72–0.97, p = 0.018), and ORR (OR 1.35, 95%CI 1.01–1.80, p = 0.04) under combined targeted therapy • More incidence of grade 3 or 4 rash, fatigue and hypertension were observed in combining targeted therapy. <p>Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sub-group analysis based on phases of trials, EGFR-status and KRAS-status also showed that there was a tendency to improve PFS and OS in combining targeted therapy, except that PFS for patients with EGFR-mutation or wild type KRAS favored erlotinib monotherapy. • because of a small number of patients with EGFR-status reported in these trials, it should be careful when interpreting these results • only 283 patients with EGFR mutation were included in meta-analysis • more trials still needed to identify molecular biomarkers that are predictive of efficacy <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>With the available evidence, combining targeted therapy seems superior over erlotinib monotherapy as second-line treatment for advanced NSCLC. More studies are still needed to identify patients who will most likely benefit from the appropriate combining targeted therapy.</p>
<p>Qi WX et al., 2014:</p> <p>Risk of interstitial lung disease associated with EGFR-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Since ILD associated with EGFR-TKIs could be fatal in many instances, it is important to carefully recognize and document the incidence and risk of ILD with these drugs to perform an early and adequate intervention. We thus conducted this meta-analysis to investigate the overall incidence and risk of ILD associated with EGFR-TKIs in patients with advanced NSCLC.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>advanced NSCLC</p> <p>Intervention:</p>

of 24 phase III clinical trials [60]

EGFR-TKIs (alone or in combination at any dosage or frequency)

Komparator:

Nicht vorab spezifiziert

Endpunkte:

interstitial lung disease (ILD)

(available data regarding events or incidence of ILD and sample size)

Four specific findings were required: (1) progressive dyspnea with or without cough or fever; (2) lack of evidence of infection; (3) radiographic findings consistent with drug-induced ILD, and (4) consistent pathologic findings if available

Suchzeitraum:

2000 bis 01/2014, nur: prospective phase III trials

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

24 (15561)

Qualitätsbewertung der Studien:

Heterogenitätsuntersuchungen:

Publication bias: Egger's test

3. Ergebnisdarstellung

5265 patients from 18 treatment arms received EGFR-TKIs single agent were available for all-grade ILD analysis

Kein Publikationsbias

Table 2 Odds ratio of ILD with EGFR-TKIs according to prescribed sub-groups

Groups	All-grade ILD, n/total, n					High-grade ILD, n/total, n				
	Studies, n	EGFR-TKIs	Control	OR (95% CI) ^a	P value	Studies, n	EGFR-TKIs	Control	OR (95% CI) ^b	P value
Overall	22	100/7906	46/6024	1.74 (1.25-2.43)	0.001	16	28/4089	4/3717	4.38 (2.18-8.79)	<0.001
EGFR-TKIs										
Gefitinib	12	83/4988	37/3666	1.76 (1.22-2.54)	0.003	9	19/1807	3/1768	4.23 (1.83-9.78)	<0.001
Erlotinib	7	13/1960	9/1939	1.41 (0.61-3.28)	0.42	5	8/1653	1/1641	4.77 (1.29-17.66)	0.019
Afatinib	3	4/858	0/419	4.43 (0.54-36.06)	0.16	2	1/629	0/308	4.38 (0.66-290.30)	0.49
EGFR mutation										
100%	6	13/836	1/579	4.87 (1.67-14.25)	0.004	5	5/607	0/488	6.77 (1.14-40.2)	0.035
<30%	4	3/831	2/632	1.48 (0.26-8.54)	0.66	3	2/605	0/410	7.36 (0.46-117.67)	0.16
Not reported	12	84/6139	43/4813	1.56 (1.09-2.24)	0.014	8	21/2877	4/2839	3.86 (1.76-8.47)	<0.001
Never smoked										
>50%	10	32/2139	9/1661	2.89 (1.55-5.38)	<0.001	8	11/1520	1/1355	5.00 (1.60-15.64)	0.006
≤50%	8	50/3615	29/3021	1.48 (0.94-2.32)	0.091	6	15/1921	3/1716	3.79 (1.50-9.57)	0.005
Not reported	4	18/2052	8/1342	1.25 (0.56-2.82)	0.59	2	2/648	0/646	7.32 (0.46-117.17)	0.16
Study location										
Asian	11	44/2238	23/2056	1.83 (1.13-2.96)	0.0015	9	16/1928	3/1752	3.76 (1.52-9.28)	0.004
Non-Asian	11	56/5568	23/3968	1.66 (1.05-2.63)	0.029	7	12/2161	1/1965	5.47 (1.84-16.27)	0.002
EGFR-TKIs-based regimens										
EGFR-TKIs monotherapy	16	75/4690	35/3619	1.83 (1.25-2.68)	0.002	13	20/2603	3/2230	4.23 (1.86-9.63)	<0.001
Combinations	6	25/3116	11/2405	1.49 (0.75-2.93)	0.25	3	8/1486	1/1487	4.77 (1.29-17.66)	0.019
Controlled therapy										
Placebo	3	12/1666	6/906	1.04 (0.39-2.78)	0.94	2	1/390	0/343	7.44 (0.15-374.94)	0.32
Non-placebo	19	88/6140	40/5118	1.86 (1.31-2.65)	<0.001	14	27/3552	4/3374	4.31 (2.12-8.73)	<0.001

ILD: interstitial lung disease; OR: odds ratio.
^a P=0.50 for variation in ORs by EGFR-TKIs; P=0.13 for variation in ORs by percentage of EGFR mutation; P=0.044 for variation in ORs by percentage of never-smoked patients; P=0.39 for variation in ORs by study locations; P=0.30 for variation in ORs by EGFR-TKIs regimens; P=0.16 for variation in ORs by controlled therapy.
^b P=0.99 for variation in ORs by EGFR-TKIs; P=0.48 for variation in ORs by percentage of EGFR mutation; P=0.35 for variation in ORs by percentage of never-smoked patients; P=0.30 for variation in ORs by study locations; P=0.43 for variation in ORs by EGFR-TKIs regimens; P=0.39 for variation in ORs by controlled therapy.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Treatment with EGFR-TKIs is associated with a significantly increased risk of developing ILD.

<p>Russo A et al., 2009:</p> <p>Gemcitabine-based doublets versus single-agent therapy for elderly patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a Literature-based Meta-analysis [65]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy and tolerability of gemcitabine-based doublets compared with single-agent chemotherapy for elderly patients with NSCLC</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: elderly patients with stage IIIB/IV NSCLCs (individuals ages 65 through 79 years). First-line Intervention: gemcitabine-based doublets Komparator: third generation single-agent chemotherapy (vinorelbine, docetaxel, and paclitaxel) Endpunkt: Survival, ORR, toxicity Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs Suchzeitraum: 1966-2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n= 1.436)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>1-year survival: no statistically significant difference (OR, 0.78; 95% CI, 0.57-1.06 [p=0.169])</p> <p>Overall response: statistically significant difference in favor of doublets (OR, 0.65; 95% CI, 0.51-0.82 [p <0 .001]).</p> <p>Toxicity: gemcitabine-based doublets were associated with increases in thrombocytopenia (OR, 1.76; 95% CI, 1.12-2.76 [p=0.014]), but not in grade 3 or 4 hematologic or nonhematologic toxicities</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Gemcitabine-based doublets appeared to be effective and feasible compared with single agents in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC who were not suitable for full-dose, platinum-based chemotherapy</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>Keine Beschreibung zur Evaluation der Qualität der eingeschlossenen Studien. Keine Angaben zu Interessenskonflikten</p>
<p>Shen et al., 2014:</p> <p>Comparison between cisplatin plus vinorelbine and cisplatin plus docetaxel in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials [69]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the VC and DC regimens in the first-line treatment of advanced NSCLC</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: The patients involved were required to have pathological or cytological confirmation of advanced (stage IIIB/IV) NSCLC, with a performance status of 0-2 on the World Health Organization (WHO) scale, or a Karnofsky performance status of ≥80%.</p> <p>Intervention: cisplatin plus vinorelbine (VC)</p> <p>Komparator: cisplatin plus docetaxel (DC)</p> <p>Endpunkte: 1-year survival rate , 2-year survival rate , safety</p> <p>Suchzeitraum: bis Mai 2013</p>

	<p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 RCTs (1 886)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: Wurden durchgeführt</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Patients receiving DC therapy exhibited a significantly higher response rate [relative risk (RR)=0.83, 95% CI: 0.73-0.95 and P=0.007] and 2-year survival rate (RR=0.65, 95% CI: 0.50-0.84 and P=0.001). However, the 1-year survival rate for the two cisplatin-based regimens were comparable (RR=0.90, 95% CI: 0.81-1.01 and P=0.07). Patients receiving the VC regimen more frequently developed grade 3/4 leucopenia, anemia and vomiting, whereas those receiving DC chemotherapy were more prone to grade 3/4 diarrhea. The incidence of grade 3/4 neutropenia, thrombocytopenia and nausea were similar between the two arms. In conclusion, our study indicated that DC is superior to the VC regimen in terms of tumor response rate, 2-year survival rate and safety for the first-line treatment of advanced NSCLC.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In conclusion, our study indicated that DC is superior to the VC regimen in terms of tumor response rate, 2-year survival rate and safety for the first-line treatment of advanced NSCLC.</p> <p>Limits:</p> <p>Our study was limited by the number and quality of the available RCTs. Although it may be difficult for phase II studies to produce reliable survival data, no significant heterogeneity was observed in the response rate or in the 1- and 2-year survival rates among the trials included in the analysis. This result of the 2-year survival analysis supports the decision to include all randomized phase II or III trials with prospectively recorded 2-year survival data. Furthermore, the survival data at 2 years of follow-up and some adverse effects were lacking in several trials, which may have led to a biased estimate.</p>
<p>Shi L et al., 2014:</p> <p>Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical trials [70]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>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>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with advanced NSCLC, assigned to treatment with gefitinib or erlotinib</p> <p>Intervention: Gefitinib oder Erlotinib</p> <p>Komparator: Platinbasierte Chemotherapie, Pemetrexed, Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin oder Placebo</p> <p>Endpunkte: Overall incidence of interstitial lung disease (ILD)</p> <p>Suchzeitraum: Januar 2000 bis Oktober 2012</p>

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

29 RCTs (15 618)

Qualitätsbewertung der Studien:

Jadad Score

Heterogenitätsuntersuchungen:

Wurden durchgeführt

3. Ergebnisdarstellung

The overall incidence for all-grade ILD events was 1.2% (95% CI, 0.9–1.6%) among patients receiving gefitinib and erlotinib, with a mortality of 22.8% (95% CI, 14.6–31.0%). Compared with controls, the RR of all-grade ILD events associated with gefitinib and erlotinib was 1.53 (95% CI, 1.13–2.08; $P = 0.006$) using a fixed effects model.

The RR of fatal ILD events associated with EGFR TKIs treatment was 1.96 (95% CI, 1.03–3.72, $P = 0.041$) compared with control patients. The analysis was also stratified for drug type, study location, treatment arm, and treatment line, but no significant differences in RRs were observed.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Treatment with EGFR TKIs gefitinib and erlotinib is associated with a significant increase in the risk of developing both all-grade and fatal ILD events in advanced NSCLC.

Limits:

The National Cancer Institute's common toxicity criteria grading system for ILD has its own limitations. No term specific for ILD is listed in NCI CTCAE v2.0 or v3.0. Also, the majority of trials included in this analysis reported ILD events in combined grades (all-grade, or high-grade), we cannot distinguish cases in each grade.

ILD is not a single disease, but encompasses many different pathological diseases. There were no uniform diagnostic criteria of ILD in various studies, also, the trials included in the analysis were performed at various centers, and the ability to detect ILD events might vary among these institutions, which could result in a bias of reported incidence rates.

The incidence of ILD events showed significant heterogeneity among the included studies. This might reflect differences in trial designs, sample sizes, concomitant chemotherapy, and many other factors among these studies. Despite these differences, the RRs reported by all of these studies showed remarkable homogeneity. In addition, calculation using the random-effects model for overall incidence estimation might minimize the problem.

The study might have a potential observation time bias because EGFR TKIs groups might have longer follow-up time than controls owing to the prolonged PFS that is often associated with the use of EGFR TKIs. However, most ILD events did not occur evenly over time, but in the early phase (first 4 weeks) of EGFR TKIs treatment.

This is a meta-analysis at the study level, data were abstracted from published clinical trial results, and individual patient information was not available. Therefore, subgroup analyses according to possible risk factors for the development of ILD, including preexisting pulmonary fibrosis, age, performance status, gender, smoking history, lung cancer histology, and the mutational status of EGFR, are not possible in this analysis.

Soria JC et al., 2013:

Systematic Review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding Bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer [72]

1. Fragestellung

To further assess the efficacy (in terms of OS and PFS) and toxicity of **bevacizumab** used in combination with platinum-based chemotherapy, compared with **chemotherapy** alone, in the first-line treatment of patients with advanced NSCLC

2. Methodik

Population:

patients with inoperable locally advanced (stage IIIB), recurrent or metastatic NSCLC

Intervention:

first-line bevacizumab plus platinum-based chemotherapy

Komparator:

chemotherapy alone (platinum-based) without bevacizumab

Endpunkte:

OS, PFS

Suchzeitraum:

bis 04/ 2009

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

4 Phase II und III Studien (2 194)

Qualitätsbewertung der Studien:

The quality of trials and the risk of bias were assessed by considering randomisation methods, stratification factors, blinding, follow-up and intention-to-treat analysis.

Heterogenitätsuntersuchungen:

Wurde durchgeführt

3. Ergebnisdarstellung

Table 1. Characteristics of the four analysed trials of bevacizumab added to standard chemotherapy as the first-line treatment in patients with advanced NSCLC

Trial	Period of inclusion	Design, main inclusion/exclusion criteria, primary end point	Randomisation	Treatment arms ^a	N analysed /randomly patients
AVF-0757g [24]	May 1998–Sep 1999	Design: open-label, parallel-group, multicentre, blinded assessment phase II Inclusion criteria: histologically confirmed stage IIIB (with pleural effusion), stage IV or recurrent NSCLC; ECOG PS ≤2; life expectancy ≥3 months; no previous chemotherapy, biological therapy or radiotherapy. Exclusions included: CNS metastasis, therapeutic anticoagulation, uncontrolled hypertension Primary end point: PFS Tumour assessment: every three cycles (i.e. 9 weeks) for the first six cycles and every four cycles (12 weeks) thereafter	1:1:1	Bevacizumab 7.5 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Bevacizumab 15 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Carboplatin + paclitaxel	32/32 34/35 32/32
ECOG 4599 [21]	Jul 2001–Dec 2005	Design: open-label, parallel-group, multicentre, phase III Inclusion criteria: histologically or cytologically confirmed, predominantly non-squamous stage IIIB (with pleural effusion), stage IV or recurrent NSCLC; ECOG PS 0–1; no previous chemotherapy. Exclusions included: haemoptysis (≥2.5 ml per episode), tumours invading or abutting major blood vessels, CNS metastasis, therapeutic anticoagulation, uncontrolled hypertension Primary end point: OS Tumour assessment: every two cycles (i.e. every 6 weeks) for 24 weeks and then every three cycles thereafter	1:1	Bevacizumab 15 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Carboplatin + paclitaxel	434/434 444/444
AVAIL [22]	Feb 2005–Aug 2006	Design: double-blind, parallel-group, multicentre, international, phase III Inclusion criteria: histologically or cytologically confirmed, stage IIIB (with supraventricular lymph node metastasis, or malignant pleural or pericardial effusion), stage IV or recurrent non-squamous NSCLC; ECOG PS 0–1; no previous chemotherapy. Exclusions included: haemoptysis (≥2.5 ml per episode), CNS metastasis, therapeutic anticoagulation, uncontrolled hypertension Primary end point: PFS Tumour assessment: every three cycles	1:1:1	Bevacizumab 7.5 mg/kg + cisplatin + gemcitabine Bevacizumab 15 mg/kg + cisplatin + gemcitabine Cisplatin + gemcitabine + placebo (low or high dose)	345/345 351/351 347/347
JO19907 [31]	Apr 2007– Mar 2008	Design: open-label, parallel-group, multicentre, phase II Inclusion criteria: previously untreated stage IIIB (with pleural and/or pericardial effusion and/or pleural dissemination), IV or recurrent non-squamous NSCLC; ECOG PS 0–1. Exclusions included haemoptysis and CNS metastasis, uncontrolled hypertension Primary end point: PFS Tumour assessment: every 6 weeks for the first 18 weeks and every 9 weeks thereafter	2:1	Bevacizumab 15 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Carboplatin + paclitaxel	117/121 58/59

^aDoses: carboplatin, dosed to a target area under the curve of 6 mg/ml/min; paclitaxel, 200 mg/m²; cisplatin, 80 mg/m²; gemcitabine, 1250 mg/m². In all trials, treatment was administered in 3-week up to six cycles, or until disease progression or unacceptable toxicity. Patients who completed six cycles of bevacizumab-containing therapy in ECOG 4599, AVAIL and JO19907 then received best supportive care until disease progression or unacceptable toxicity. In AVF-0757g, non-progressing patients randomly assigned to bevacizumab could receive up to 18 doses of bevacizumab following six cycles. Patients in the control arms were permitted to receive bevacizumab (15 mg/kg) on disease progression.

^bExperimental arm.

CNS, central nervous system; NSCLC, non-small-cell lung cancer; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, performance status; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Compared with chemotherapy alone, bevacizumab significantly prolonged OS (HR 0.90; 95% CI 0.81-0.99; P = 0.03), and PFS (0.72; 95% CI 0.66-0.79; P<0.001). Bevacizumab showed a significantly greater effect on OS

	<p>in patients with adenocarcinoma versus other histologies (P = 0.02), and patients with body weight loss ≤5% versus >5% (P = 0.03). Bevacizumab significantly increased the risk of grade ≥3 proteinuria, hypertension, haemorrhagic events, neutropenia, and febrile neutropenia.</p> <p>Overall survival (4 trials, 2.194 patients): statistically significant difference in favor of bevacizumab plus chemotherapy, compared with chemotherapy alone, with HR of 0.90 (95% CI 0.81, 0.99; p = 0.03, I²=0%). No significant difference between the two Bevacizumab doses (7.5 mg, 15 mg).</p> <p>PFS (4 trials, 2.194 patients): statistically significant difference in favor of bevacizumab plus chemotherapy, compared with chemotherapy alone HR of 0.72 (95% CI 0.66, 0.79; P < 0.001).</p> <p>Toxicity: Bevacizumab significantly increased the risk of grade ≥3 events of proteinuria (OR 4.81; 95% CI 2.28, 10.1), hypertension (OR 3.69; 95% CI 2.49, 5.47), haemorrhagic events (OR 2.67; 95% CI 1.63, 4.39), neutropenia (OR 1.53; 95% CI 1.25, 1.87) and febrile neutropenia (OR 1.72; 95% CI 1.01, 2.95), compared with chemotherapy alone</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The effect on OS was greater in adenocarcinoma, compared with other histological types, while that on OS and PFS was greater in patients with a loss in body weight of ≤5%, compared with >5%.</p> <p>In conclusion, this meta-analysis of randomised studies indicates that bevacizumab significantly prolonged OS and PFS when added to standard platinum-based chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced NSCLC, with no unexpected toxicity patterns being evident.</p> <p>Limits: Our analysis is limited by its use of summary data rather than data from the individual patients from each trial.</p>
<p>Tassinari D et al., 2009: Second-line treatments in non-small cell lung cancer. A systematic review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials [75]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>(1) to define the role of second-line treatments in advanced NSCLC in comparison with best supportive care (BSC); and</p> <p>(2) to assess the role of alternative treatments to docetaxel therapy every 3 weeks, assuming docetaxel therapy every 3 weeks as the standard second-line treatment of advanced NSCLC</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with NSCLC</p> <p>Intervention: antineoplastic treatments vs BSC, and a secondary analysis was performed to compare any alternative antineoplastic treatment with three times per week docetaxel, assumed as the “gold standard”</p> <p>Endpunkte:</p>

One-year survival rate (SR) in the primary analysis was the primary end point; RR and time to progression in the primary analysis, and 1-year SR, RR, and time to progression in the secondary analysis were the secondary end points.

Studiendesign:

randomized phase III trials

Suchzeitraum:

from January 2000 to July 2008

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

14

3. Ergebnisdarstellung

- 3 trials (n = 2 627) comparing antineoplastic treatments with BSC
- 11 trials (n = 5 952) comparing docetaxel administration every 3 weeks with other docetaxel schedules or ifosfamide/vinorelbine, pemetrexed, oral topotecan, paclitaxel poliglumex, vinflunine, gefitinib, or docetaxel-gemcitabine combination

Primary analysis:

- only methodologic difference: use of chemotherapy in TAX317 trial and EGFR TKIs in the BR21 and ISEL trials
- OR of 1-year survival: 0,763 (p = 0,029) in favor of active therapy
- translated into an absolute improvement in 1-year survival of approximately 7% and a number needed to treat to achieve 1-year-patient-alive gain of 14

Secondary analysis:

- 1-year survival rate (SR) OR = 0.924 (p = 0.122) and response rate (RR) OR = 1.069 (p = 0.643).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Second-line treatments in NSCLC seem to improve the main outcomes better than supportive care. Docetaxel administration every 3 weeks probably remains the “gold standard” because at present the data in literature are not enough to support a greater efficacy of other alternative options. Further trials are needed to identify a clinical and biological profile that could predict the response to treatments and a criterion to select the patients to be treated with chemotherapy or EGFR inhibitors.

Hinweise durch FB Med:

- all trials analyzed and classified using the Nicolucci score (Quality, evaluation and clinical implications of randomized, controlled trials on the treatment of lung cancer: a lost opportunity for metaanalysis)
- there is an evident methodological and clinical heterogeneity among the selected trials in the primary and secondary analysis
- publication bias found in both the primary and secondary analyses
- no funding information

- The authors have reported to the ACCP that no significant conflicts of interest exist with any companies/organizations whose products or services may be discussed in this article.

Tassinari D et al., 2009:

Second Line Treatments in Advanced Platinum-Resistant Non Small Cell Lung Cancer. A Critical Review of Literature [73]

1. Fragestellung

Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über die Inhalte der ausgewerteten Studien.

Trial	No. Patients	Comparison Arms	Aims of the Trial	Comments	Nicolucci Score
Hanna et al ¹¹	571	Every-3-weeks docetaxel versus pemetrexed	Survival (p); toxicity (s); response rate (s); progression-free interval (s); time to progression (s); quality of life (s)	Pemetrexed results in clinically equivalent efficacy outcomes, but with significantly fewer side effects when compared with every-3-weeks docetaxel	54%
Kim et al ¹⁷ (INTEREST trial)	1466	Every-3-weeks docetaxel versus gefitinib	Survival (p); response rate (s); time to progression (s); quality of life (s); tolerability (s)	Gefitinib results noninferior to every-3-weeks docetaxel, representing a valid treatment for pretreated patients with advanced NSCLC	100%
Maruyama et al ¹⁸ (V-15-32)	489	Every-3-weeks docetaxel versus gefitinib	Survival (p); response rate (s); time to progression (s); quality of life (s); tolerability (s)	Noninferiority of gefitinib in overall survival was not demonstrated	76%
Ramlau et al ¹⁹	829	Every-3-weeks docetaxel versus oral topotecan	Survival (p); time to treatment failure (s); response rate (s); tolerability (s)	Oral topotecan represent an effective and well tolerated alternative to every-3-weeks docetaxel	87%

p indicates primary end point; s, secondary end point.

In this review, we re-analyzed the evidences supporting the different therapeutic options in platinum-resistant NSCLC, focusing on phase III randomized trials and their treatment outcomes.

2. Methodik

Population:

Patients with platinum-resistant NSCLC

Intervention:

Siehe Ergebnisdarstellung

Komparator:

Siehe Ergebnisdarstellung

Endpunkte:

Siehe Ergebnisdarstellung

Suchzeitraum:

Januar 2000 bis Juni 2008

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

10 Phase III Studien (4 426)

Qualitätsbewertung der Studien:

Only trials with evidence of efficacy graded I (a-bc) were included into the review. All trials with evidence of efficacy lower than IIA were excluded for the lack of mature data and the low power in addressing clinical practice. All selected trials were analyzed and pondered using the Nicolucci score, with descriptive and qualitative aims.

Heterogenitätsuntersuchungen:

k.A.

3. Ergebnisdarstellung

Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über die Inhalte der ausgewerteten Studien.

Trial	Number of Patients	Comparison Arms	Aims of the Trial	Comments	Nicolucci Score
Sheperd <i>et al.</i> (TAX317 trial) [6]*	204	3-weekly docetaxel vs best supportive care	Survival (p); Response Rate (s); Time to progression (s); Quality of Life (s).	The treatment with 3 weekly docetaxel is associated with significant prolongation of survival, and at the dose of 75 mg/m ² the benefits of the treatment outweigh the risks of toxicity.	70%
Dancey <i>et al.</i> (TAX317 trial) [22]*	204	3-weekly docetaxel vs best supportive care	Survival (p); Response Rate (s); Time to progression (s); Quality of Life (s).	Second-line docetaxel significantly improves survival with a trend towards less deterioration in Quality of Life compared with best supportive care.	70%
Fossella <i>et al.</i> (TAX 320 trial) [7]	373	3-weekly docetaxel (100mg/m ² or 75mg/m ²) vs vinorelbine or ifosfamide	Survival (p); Time to progression (s).	3-weekly docetaxel 75mg/m ² significantly improve survival when compared with ifosfamide or vinorelbine.	70%
Gridelli <i>et al.</i> [11]	220	3-weekly vs weekly docetaxel	Quality of life (p); Survival (s); Response Rate (s).	The weekly schedule can be preferred by the patients because of some Quality of Life advantage, lower toxicity and no evidence of different effects on survival.	89%
Schuette <i>et al.</i> [12]	215	3-weekly vs weekly docetaxel	Survival (p); Response Rate (s); Quality of Life (s).	Weekly docetaxel demonstrated similar efficacy and better tolerability than standard 3-weekly docetaxel and can represent a feasible alternative to 3-weekly schedule.	65%
Camps <i>et al.</i> [13]	259	3-weekly vs weekly docetaxel	Survival (p); Time to progression (s); Duration of response (s).	Weekly and 3-weekly docetaxel are effective and well tolerated, with different toxicity profiles. There is no indication to recommend the weekly schedule, with the exception of patients at risk of severe neutropenia.	70%
Chen <i>et al.</i> [23]	161	3-weekly vs weekly docetaxel (35mg/m ² or 40mg/m ²)	Response Rate (p); Survival (s).	Weekly docetaxel produces less myelosuppression and a better compliance and response rate when compared with the 3-weekly schedule.	50%
Hanna <i>et al.</i> [14]	571	3-weekly docetaxel vs pemetrexed (non-inferiority design)	Survival (p); Toxicity (s); Response Rate (s); Progression-free Interval (s); Time to progression (s); Quality of Life (s).	Pemetrexed results in clinically equivalent efficacy outcomes, but with significantly fewer side effects when compared with 3-weekly docetaxel.	54%
Thatcher <i>et al.</i> (ISEL trial) [17]	1692	Gefitinib (250 mg/day) vs placebo	Survival (p); Time to treatment failure (s); Response Rate (s); Quality of Life (s); Tolerability (s).	No significant improvement of survival was observed in patients treated with gefitinib, when compared with placebo.	67%
Shepherd <i>et al.</i> (BR21 trial) [18]	731	Erlotinib (150 mg/day) vs placebo	Survival (p); Progression free interval (s); Response rate (s); Time to progression (s); Quality of Life (s); Tolerability (s).	Erlotinib improved survival in platinum-resistant NSCLC.	67%

Legend:

*: data from the same trial; p: primary end point; s: secondary end point.

Superiority of primary treatments in comparison with placebo or best supportive care.

Apart from the negative results of the ISEL trial, that are likely due to an unbalanced selection of the patients, the TAX317 and BR21 trials reported a survival improvement of few months in patients treated with docetaxel or erlotinib. However, although the two treatments can not be compared without an ad-hoc trial, some considerations can be made.

- Three-weekly docetaxel improved overall survival, but side effects resulted anything but negligible for frequently frail patients with a short life expectancy.
- Although an improvement in few symptoms was observed in both TAX317 and BR21 trials, the overall benefit in the quality of life was not impressive. Moreover, a treatment-bias (frequently observed in placebo-controlled trials) cannot be excluded.
- Docetaxel or erlotinib are very expensive, and an adhoc pharmaco-economic analysis should be planned to better define the role of both treatments in platinum-resistant NSCLC.

Role of alternative treatments to 3-weekly docetaxel.

Although weekly docetaxel and 3-weekly pemetrexed seem to be better tolerated than 3-weekly docetaxel, their superiority does not seem conclusive nor enough to recommend these alternative schedules in all patients with platinum-resistant NSCLC.

	<p>Furthermore, it should be kept in mind that pemetrexed is quite expensive, and the safety profile of weekly docetaxel is different but not better than that of 3-weekly docetaxel. The data emerging from the randomized clinical trials seem to state two issues, that clinical research and clinical practice should deal with:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Although recommended by the main clinical guidelines, the need of treating all patients with platinum-resistant NSCLC is not so evident, and the old recommendation to treat only patients with good performance status (ECOG 0-1) seems to be still wellgrounded for patients with platinum-resistant NSCLC. • EGFR inhibitors could be an interesting alternative to chemotherapy for patients with platinum-resistant NSCLC, but not all patients are likely to benefit by the treatment. The clinical (women, no-smoking status, asian race, or adenocarcinoma) and even better the biological characterization (EGFR or k-ras mutations) should probably guide the patients selection to obtain the best results, avoiding to treat patients who are likely to be non-responder. <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Further trials, conjugating the clinical outcomes with the biological features, are needed to better understand the role of second line treatments in patients with platinum-resistant NSCLC.</p> <p>5. Hinweise der FBMed</p> <p>Literaturreview ohne Metanalyse, daher nur descriptive Auswertung der Studienergebnisse. Ausgewertet, da spezielles Patientenkollektiv.</p>
<p>Tassinari et al., 2012:</p> <p>Noninferiority Trials in Second-Line Treatments of Nonsmall Cell Lung Cancer. A Systematic Review of Literature With Meta-analysis of Phase III Randomized Clinical Trials [74]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the role of the novel second-line treatments in nonsmall cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit progredientem NSCLC nach Chemotherapie in der Erstlinie</p> <p>Intervention: Any novel treatment (Chemotherapie oder EGFR-Inhibitor)</p> <p>Komparator: Every 3 weeks docetaxel</p> <p>Endpunkte: One year survival rate (primär) Lebensqualität und Sicherheit (sekundär)</p> <p>Suchzeitraum: Bis Juni 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 Phase III Studien (3 355)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Nicolucci Score</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: Wurde untersucht</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><i>One year survival rate (primär)</i></p>

The pooled odds ratio for 1-year SR was 0.927 (95% CI = 0.8-1.07, $P = 0.313$), 0.889 (95% CI = 0.703-1.123, $P = 0.323$) considering only those trials comparing 3WD versus chemotherapy (pemetrexed or oral topotecan), and 0.953 (95% CI = 0.789-1.151, $P = 0.616$) considering only those trials comparing 3WD vs gefitinib.

QoL

All the trials reported data about quality of life during the treatment, but only 3 of them reported comparable data that were included in the pooled analysis. The odds ratio for quality of life was 1.623 (95% CI = 1.124-2.343, $P = 0.01$).

AEs

All the 4 selected trials reported data about grade III to IV neutropenia, fatigue, nausea, vomiting, and diarrhea. On the whole, a significant advantage of experimental arms was observed for neutropenia (odds ratio = 35.067, 95% CI = 18.541-66.324, $P < 0.001$), febrile neutropenia (odds ratio = 8.385, 95% CI = 4.525-15.536, $P < 0.001$), fatigue (odds ratio = 1.507, 95% CI = 1.09-2.084, $P = 0.013$), and neurotoxicity (odds ratio = 17.827, 95% CI = 3.813-83.352, $P < 0.001$), whereas a significant advantage of 3WD was observed for hepatic toxicity (odds ratio = 0.068, 95% CI = 0.018-0.255, $P < 0.001$) and skin rash (odds ratio = 0.405, 95% CI = 0.166-0.99, $P = 0.047$). Considering the trials comparing 3WD vs other chemotherapies, a significant advantage of the experimental arm was observed only for neurotoxicity (odds ratio = 13.967, 95% CI = 1.804-108.15, $P = 0.012$). In the trials comparing 3WD vs EGFR inhibitors, a significant advantage of the experimental arm was observed for neutropenia (odds ratio = 44.161, 95% CI = 22.576-86.381, $P < 0.001$), febrile neutropenia (odds ratio = 9.291, 95% CI = 4.895-17.637, $P < 0.001$), nausea (odds ratio = 2.411, 95% CI = 1.029-5.65, $P = 0.043$), and fatigue (odds ratio = 2.244, 95% CI = 1.462-3.443, $P < 0.001$), whereas a significant advantage of 3WD was observed for skin rash (odds ratio = 0.33, 95% CI = 0.121-0.903, $P = 0.031$).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

All the noninferiority trials demonstrated the noninferiority of pemetrexed, oral topotecan, or gefitinib in 1-year SR (primary end point), but the improvement in overall survival remains modest. The improvement in quality of life and safety (secondary end points) represents the main value of these treatments, whose aim is mainly palliative.

The main information resulting from our analysis remains the equivocal role of the noninferiority trials, essentially aimed at favoring the registration of novel molecules without any definitive evidence of their actual role in improving the main outcomes, as suggested in some interesting warnings recently published in the literature

Limits:

Although no difference among the various treatment options emerged in the primary analysis, the data relating the well-known role of some clinical and biological factors in predicting the clinical response to the EGFR

	<p>inhibitors were not analyzed, as their predictive value could not be evaluated in the pooled analysis.</p> <p>The data yielded from the secondary analysis have just a descriptive aim, and they should only be considered as an interesting starting point for further trials.</p> <p>Our pooled analysis reports the data of a literature meta-analysis, which are considerably different and less accurate than those of an individual meta-analysis.</p> <p>5. Hinweise der FBMed Nur wenige Studien mit unterschiedlichen Interventionen. Es ist fraglich, ob hier die Anwendung metanalytischer Verfahren wirklich angezeigt war.</p>
<p>Tsujino K et al., 2013:</p> <p>Is Consolidation Chemo-therapy after Concurrent Chemo-Radio-therapy Beneficial for Patients with Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer?</p> <p>A Pooled Analysis of the Literature [76]</p>	<p>1. Fragestellung The purpose of this study was to evaluate whether consolidation chemotherapy (CCT) after concurrent chemo-radiotherapy is beneficial for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC).</p> <p>2. Methodik Population: patients with locally advanced non-small-cell lung cancer Intervention: Consolidation therapy (CT+) Komparator: No Consolidation therapy (CT-) Endpunkte: Medianes Gesamtüberleben Toxizität Suchzeitraum: Bis Dezember 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 41 RCTs (3 479) Qualitätsbewertung der Studien: k.A. Heterogenitätsuntersuchungen: Wurde untersucht</p> <p>3. Ergebnisdarstellung There was no statistical difference in pooled mOS between CCT+ (19.0 month; 95% CI, 17.3–21.0) and CCT- (17.9 month; 95% CI, 16.1–19.9). Predicted hazard ratio of CCT+ to CCT- was 0.94 (95% CI, 0.81–1.09; $p = 0.40$). There were no differences between the two groups with regard to grade 3–5 toxicities in pneumonitis, esophagitis, and neutropenia.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren These models estimated that addition of CCT could not lead to significant survival prolongation or risk reduction in death for LA-NSCLC patients.</p> <p>Limits:</p>

	<p>Pooled analyses on a publication basis, which included heterogeneous studies with different study designs and various patient populations.</p> <p>The impacts of chemotherapy regimens on survival data remain to be solved.</p> <p>We could not clarify the impact of chemotherapy doses on survival, because, in most studies, not full-dose but low-dose/fractionated chemotherapy was offered in the concurrent phase.</p>
<p>Wang F et al., 2011:</p> <p>Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials [77]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To define the efficacy of gefitinib in chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Chemotherapy-naive patients with NSCLC</p> <p>Intervention: Gefitinib therapy as first-line</p> <p>Komparator: Conventional therapy</p> <p>Endpunkt: PFS, OS</p> <p>Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p>Suchzeitraum: up to 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n= 4656)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Gefitinib monotherapy</u></p> <p>OS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with lung adenocarcinoma: statistically significant difference in favor of gefitinib monotherapy compared to chemotherapy. HR 0.89 (0.81, 0.99); p = 0.03 • EGFR mutant treated with gefitinib monotherapy: no statistically significant difference <p>Combination of conventional chemotherapy with gefitinib: no statistically significant difference</p> <p>PFS</p> <ul style="list-style-type: none"> • EGFR mutant treated with gefitinib monotherapy: statistically significant difference in favor of gefitinib monotherapy compared to chemotherapy HR 0.43 (0.32, 0.58) (p < 0.001) • Patients with lung adenocarcinoma: statistically significant difference in favor of gefitinib monotherapy compared to chemotherapy HR 0.71 (0.60, 0.83) (p < 0.001) • Patients without EGFR mutant: statistically significant difference in favor of chemotherapy compared to gefitinib monotherapy. HR 2.16 (1.17, 3.99) p = 0.01

	<ul style="list-style-type: none"> • Patients with lung non- adenocarcinoma: no statistically significant difference <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>First-line treatment with gefitinib conferred prolonged progression-free survival than treatment with systemic chemotherapy in a molecularly or histologically defined population of patients with non-small cell lung cancer, and improved survival in the subgroup of patients with lung adenocarcinoma.</p>
<p>Xiao Y-Y et al., 2013:</p> <p>Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy alone in advanced NSCLC: a meta-analysis of randomized controlled trials [78]</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>to compare the efficacy and toxicity of chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI with chemotherapy alone in patients with advanced NSCLC</p> <p>Methodik:</p> <p>Systematische Literaturrecherche bis 2011</p> <p>Population:</p> <p>Patients with advanced NSCLC (Erst- und Zweitlinientherapie)</p> <p>Intervention:</p> <p>Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI vs.</p> <p>Komparator:</p> <p>chemotherapy alone</p> <p>Endpunkte:</p> <p>PFS (primary endpoint), ORR, OS, toxic effects (secondary endpoints)</p> <p>Eingeschlossene Studien (Patienten):</p> <p>6 (3 337)</p> <p>Zeitlinientherapie: 3 Studien (2 052) (jeweils mit 5 Punkten JADAD-Score bewertet)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>Jadad Scale</p> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: A significant difference between between the chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI and chemotherapy alone groups (HR 0.83, 95 % CI 0.76–0.90). Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI significantly increased PFS. There was no significant heterogeneity (p= 0.288). • OS: No significant difference between the chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI and chemotherapy alone groups with no significant heterogeneity. • ORR: Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI significantly improved the ORR (RR 1.71, 95 % CI1.43–2.05). However, there was significant heterogeneity (p= 0.013). <p>Toxic effects:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • The risks of rash, diarrhea, and hypertension were higher in patients receiving chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI than in those receiving chemotherapy alone (OR2.78, 95 % CI 2.37–3.26; OR1.92, 95 % CI1.65–2.24; OR2.90, 95 % CI2.19–3.84, respectively). • The risks of nausea and vomiting were higher in patients receiving chemotherapy alone than in those receiving chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI (OR0.71, 95 % CI0.60–0.83; OR0.75, 95 % CI0.61–0.92, respectively). • The risk of hemorrhage, fatigue, cough, constipation, anorexia and alopecia were comparable between two groups (OR1.27, 95 % CI 0.98–1.56; OR0.95, 95 % CI0.82–1.11; OR1.08, 95 % CI 0.87–1.34; OR0.95, 95 % CI0.78–1.17; OR1.12, 95 % CI 0.95–1.33; OR0.91, 95 % CI0.75–1.11, respectively). <p>Fazit der Autoren:</p> <p>Therapy consisting of chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI was found to have specific advantages over chemotherapy alone in terms of PFS and ORR. The toxicity was comparable between the two therapies. Therefore, chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI may be a safe and valid therapeutic option for patients with advanced NSCLC.'</p> <p>Hinweise FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inclusion in our meta-analysis if the chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI was compared with chemotherapy alone in first-line or second-line treatment of advanced NSCLC. • only 56 % of included patients in second-line studies had Adenocarcinoma • clinical IIIB–IV stages; phase II and III RCTs included • Publication bias was not found
<p>Xu C et al., 2012:</p> <p>Can EGFR-TKIs be used in first line treatment for advanced non-small cell lung cancer based on selection according to clinical factors? – A literature-based meta-analysis [79]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We aimed to determine whether patients could be treated with TKIs based on clinical factors in the first-line setting</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: IIIB/IV or post-operational recurrent NSCLC (including adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and large cell carcinoma) patients. First-line</p> <p>Intervention: gefitinib, erlotinib monotherapy</p> <p>Komparator: chemotherapy (mono or doublet)</p> <p>Endpunkt: OS, PFS, ORR</p> <p>Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p>Suchzeitraum: bis 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 (n=3.045)</p> <p>Qualitätsbewertung der Primärstudien: k.A.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

Table 1 Characters of the eligible trials

Author	Year	Pts	Treatment arm	Control arm
Unselected				
Lilenbaum, R. [10]	2008	103	Erlotinib	Paclitaxel + Carboplatin
Crino, L. (INVITE) [6]	2008	196	Gefitinib	Vinorelbine
Agarwal, S. [4]	2010	35	Gefitinib	Gemcitabine + Carboplatin
Gridelli, C. (TORCH)[15]	2010	760	Erlotinib	Vinorelbine + Carboplatin
Clinical-Selected				
Lee, J. S. (First-SIGNAL) [16]	2009	313	Gefitinib	Gemcitabine + Cisplatin
Mok, T. S. (IPASS) [17,18]	2009	780	Gefitinib	Paclitaxel + Carboplatin
EGFR mutation Selected				
Mitsudomi, T. (WJTOG3405) [19]	2010	177	Gefitinib	Docetaxel + Cisplatin
Maemondo, M. (NEJSG) [20]	2010	230	Gefitinib	Paclitaxel + Carboplatin
Mok, T. S. (IPASS) [17,18]	2009	261	Gefitinib	Paclitaxel + Carboplatin
Zhou, C. (OPTIMAL) [21]	2011	165	Erlotinib	Gemcitabine + Carboplatin
Rosell, R. (EORTAC) [22]	2011	174	Erlotinib	Platinum based

Unselected trials: Four studies of randomized NSCLC patients were based on no particular patient criteria in the first-line setting. Among them, three used gemcitabine, vinorelbine, or paclitaxel plus carboplatin.

Selected trials: Two trials selected East Asian patients using the clinical factors of gender and smoking history. Both trials used gefitinib as the treatment arm; the control arm was paclitaxel plus carboplatin in 1 trial and gemcitabine plus cisplatin in the other.

EGFRmut+ trials: Five trials chose patients with an EGFR mutation who were randomized for treatment with TKI or chemotherapy.

First line – unselected patients

- **Overall survival:** statistically significant difference in favor of chemotherapy. HR 1.35 [95% CI, 1.13–1.61]
- **PFS:** statistically significant difference in favor of chemotherapy. HR 1.29 [95% CI, 1.00–1.66]
- **Response rate:** statistically significant difference in favor of chemotherapy. RR 3.52 [95% CI, 2.41–5.15]

First line – selected patients

- **Overall survival:** no statistically significant difference. HR 0.92 [95% CI, 0.79–1.07]
- **PFS:** statistically significant difference in favor of TKI therapy. HR 0.83 [95% CI, 0.74–0.93]
- **Response rate:** statistically significant difference in favor of TKI therapy. RR 0.64 [95% CI, 0.52–0.79]

First line – EGFRmut+ patients

- **Overall survival:** no statistically significant difference. HR 1.00 [95% CI, 0.79–1.27]
- **PFS:** statistically significant difference in favor of TKI therapy. HR 0.36 [95% CI, 0.31–0.43]
- **Response rate:** statistically significant difference in favor of TKI therapy. RR 0.47 [95% CI, 0.41–0.55]

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

	<p>Our meta-analysis indicates that among NSCLC patients, advanced NSCLC patients with EGFR gene mutations would benefit most from TKI treatment, especially in the first-line setting. Nevertheless, EGFR-TKI treatment is justified for patients with unknown EGFR status, those who cannot tolerate chemotherapy owing to advanced age or who have poor performance status, and those with other medical conditions, when selected according to clinical factors.</p>
<p>Yang K et al., 2010: Effectiveness and safety of bevacizumab for unresectable non-small-cell lung cancer: a meta-analysis [80]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the effectiveness and safety of bevacizumab in patients with unresectable non-small-cell lung cancer (NSCLC)</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients had to have been confirmed as having NSCLC by pathological examination, and only unresectable NSCLC, such as stage IIIB, stage IV, etc., was considered. Patients treated with prior chemotherapy, immunotherapy, etc. were acceptable, but those who had previously received antiVEGF therapy were excluded</p> <p>Intervention: Bevacizumab</p> <p>Komparator: k.A.</p> <p>Endpunkt: OS, PFS, ORR, toxicity</p> <p>Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p>Suchzeitraum: up to 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2101)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Overall survival:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Low dose (7,5 mg/kg): no statistically significant difference at 1-year follow-up nor 2-year follow-up • High dose (15 mg/kg): no statistically significant difference at 1-year follow-up but on 2-year follow-up in favor of bevacizumab (RR= 1.24, 95% CI 1.04, 1.49, p=0.02) <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In patients with unresectable NSCLC, addition of low-dose bevacizumab may improve progression-free survival whereas high-dose bevacizumab may increase 2-year overall survival rate, prolong progression-free survival, and improve tumour response rate while increasing the risk of treatment-related death.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>Die eingeschlossenen Studien entsprechen den eingeschlossenen Studien bei Botrel et al. Es wurde zusätzlich zu Botrel et al. zwischen 1-Jahres und 2-</p>

	<p>Jahres Überlebensraten unterschieden. Aufgrund der Überschneidung zu Botrel et al. wurden PFS und ORR nicht dargestellt.</p>
<p>Yang X et al., 2014: The efficacy and safety of EGFR inhibitor monotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review [81]</p>	<p>1. Fragestellung Efficacy of (EGFR-TKIs: gefitinib or erlotinib) monotherapy in previously treated non-small-cell lung cancer (NSCLC)</p> <p>2. Methodik Population: advanced NSCLC Intervention: gefitinib or erlotinib Komparator: placebo or BSC Endpunkte: PFS and OS Suchzeitraum: December 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14/8 970 (3 front-line, 2 second-line, 9 maintenance) Qualitätsbewertung der Studien: scrutinized – no further information Heterogenitätsuntersuchungen: χ^2 test, I² statistic used, values of 50 % regarded as representing low heterogeneity, FEM with Mantel-Haenszel method used, once the results were homogeneous; otherwise, random-effect model with DerSimonian and Laird method adopted, sensitivity analysis was also conducted to examine the impact of the overall results from this study „Publication bias“: plotting the HRs against their standard errors, Begg-adjusted rank correlation test and Egger regression asymmetry test performed</p> <p>3. Ergebnisdarstellung <u>OS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HR (EGFR-TKIs mono vs. placebo) 0,88, 95 % KI 0,82 – 0,96, I² = 50,5% - significantly increased • patients with EGFR mutation positive had more pronounced benefit • second-line therapy group: HR 0,80; 95 % KI 0,63 – 1,01; I² = 74,6%, p = 0,047 • EGFR-mutation patients: HR 0,987; 95 % KI 0,881 – 1,105; I² = 12,8%, p = 0,330

	<p><u>PFS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HR (EGFR-TKIs) 0,71, 95 % KI 0,63 – 0,81, I2 = 81,2% • patients with EGFR mutation positive had more pronounced benefit <p><u>adverse reactions (EGFR TKIs vs. placebo)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • diarrhea (OR) 3,635; 95 % KI 2,377 to 5,557 • rashes (OR) 5,664; 95 % KI 8,869 to 27,665 • anorexia (OR) 1,555; 95 % KI 1,060 to 2,283 • anemia (OR) 1,481; 95 % KI 1,114 to 1,969 <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The results show that monotherapy therapy with EFGR-TKIs produce a significant OS and PFS benefit for patients with NSCLC compared with placebo or BSC, especially for the patients who had adenocarcinomas, non-smokers and patients with EGFR gene mutations.</p>
<p>Yu Y et al., 2012:</p> <p>Non-platinum regimens of gemcitabine plus docetaxel versus platinum-based regimens in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis on 9 randomized controlled trials [82]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim was to compare the efficacy and toxicity of gemcitabine plus docetaxel (GD) with platinum-based regimens in patients with untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: cytologically or pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III-IV stage and patients must be chemotherapy naive Intervention: gemcitabine plus docetaxel (GD regimens) Komparator: cisplatin or carboplatin combined with a cytotoxic drug (platinum-based regimens) Endpunkt: OS, TTP, ORR, toxicity Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs Suchzeitraum: up to 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (n=2.658)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Overall survival (9 trials, 2658 patients):</p> <p>no statistically significant difference, no heterogeneity</p> <p>TTP (5 trials):</p> <p>statistically significant difference in favor of platinum-based regimens (HR = 1.12, 95% CI= 1.02-1.24, p = 0.02)</p> <p>Response rate (8 trials):</p> <p>statistically significant difference in favor of platinum-based regimens (RR = 0.86, 95% CI= 0.74-D.99, p = 0.03)</p> <p>Toxicity:</p> <p>GD induced less grade 3-4 nausea/vomiting, anemia, neutropenia and febrile neutropenia (RR = 0.36, 95% CI = 0. 15-0.86, p = 0.02; RR = 0.35, 95% CI = 0.23-0.53, p = 0.00; RR = 0.68, 95% CI = 0.52-0.88, p = 0.003; RR = 0.53, 95% CI = 0.34-0.82, p = 0.004. respectively).</p>

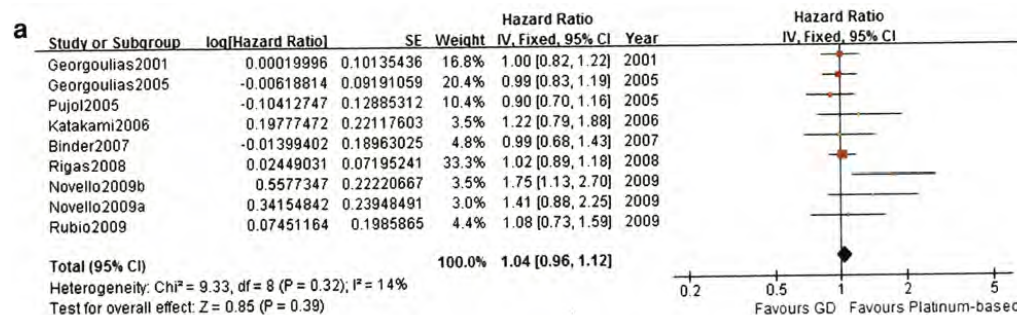


Fig. 2 The efficacy meta-analysis between gemcitabine plus docetaxel (GO) and platinum-based regimens. a The pooled HR for overall did not display a difference between the two groups (HR = 1.04. 95% CI = 0.96-1.12. $p = 0.39$).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In our meta-analysis, we found that the efficacy was comparable between GD regimens and platinum-based regimens according to overall survival and 1-year survival. Although platinum-based regimen had an advantage in TTP and ORR, the advantage was lost when the two trials used sequential regimens were removed.

Yuan et al., 2012:

Single-agent maintenance therapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [83]

1. Fragestellung

Can single-agent maintenance therapy be considered as an ideal strategy for non-small cell lung cancer (NSCLC) treatment to achieve prolonged survival and tolerated toxicity?

2. Methodik

Population:

Patients with advanced (stage IIIB or IV) NSCLC

Intervention:

Single-agent maintenance therapy (Paclitaxel, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel; Gefitinib, Pemetrexed, Erlotinib)

Komparator:

Placebo, BSC, Observation

Endpunkte:

Progression-free survival (PFS)

Overall survival (OS)

Objective response rate (ORR)

Suchzeitraum:

Bis Oktober 2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

11 RCTs (3 686)

Qualitätsbewertung der Studien:

Mittels Jadad-Score

Heterogenitätsuntersuchungen:

Wurde untersucht (Chi²-Test)

3. Ergebnisdarstellung

Overall response rate

Data of treatment response were reported in six trials, with 2355 patients included. We found a statistically significant higher probability of tumor response for patients in maintenance groups versus control patients (*OR*: 2.80, 95% *CI*: 2.15–3.64, *P* < 0.001).

Progression-free survival

Information concerning PFS was available in ten trials with 3513 patients. Most of the studies presented statistically significant results favoring single-agent maintenance therapy. Patients in maintenance arms had significantly longer PFS (*HR*: 0.67, 95% *CI*: 0.62–0.71, *P* < 0.001), with significant heterogeneity between trials (*P* < 0.001, *I*² = 70.7%) in our meta-analysis.

In the stratified analysis by the type of maintenance therapy, the patients showed significant results when they were treated with cytotoxic agents (*HR*: 0.59, 95% *CI*: 0.53–0.65, *P* < 0.001) or with molecular targeted therapy (*HR*: 0.75, 95% *CI*: 0.69–0.81, *P* < 0.001). When studies were classified by continuous or switch maintenance, we found that patients treated with continuous (*HR*: 0.64, 95% *CI*: 0.55–0.74, *P* < 0.001) or switch (*HR*: 0.67, 95% *CI*: 0.62–0.72, *P* < 0.001) maintenance both showed significantly improved PFS.

Overall survival

The impact of the single-agent maintenance therapy on OS was estimated directly or indirectly for eight trials, with 3177 patients included. Only four single studies demonstrated statistically significant results. In our meta-analysis, there was a significant difference in OS between the two arms (*HR*: 0.84, 95% *CI*: 0.78–0.90, *P* < 0.001) with no heterogeneity between trials (*P* = 0.463, *I*² = 0.0%). The patients still had significantly longer OS when the studies were grouped by the types of drugs used in maintenance therapy; cytotoxic agents (*HR*: 0.85, 95% *CI*: 0.76–0.94, *P* < 0.001) and molecular targeted agents (*HR*: 0.83, 95% *CI*: 0.76–0.91, *P* < 0.001).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In patients with advanced NSCLC, the use of single-agent maintenance therapy is associated with higher response rate and significantly prolongs PFS and OS despite of the risk of additional toxicity.

Limits:

There were different combinations of platinum-based chemotherapy as first-line therapy. These choices for therapy greatly influence the ORR and PFS for an individual patient.

	<p>Our findings and interpretations were limited by the quality and quantity of available evidence on the effects of maintenance therapy</p> <p>5. Hinweise der FBMed</p> <p>Die Wirkstoffe der Erhaltungstherapie waren sehr vielfältig. Die meisten Wirkstoffe wurden nur in einer Studie untersucht (Paclitaxel, Vinorelbin, Docetaxel, Pemetrexed, Erlotinib). Lediglich Gefitinib und Gemcitabin wurden in mehr als einer Studie eingesetzt.</p>
<p>Zhang et al., 2012:</p> <p>Maintenance erlotinib improves clinical outcomes of unresectable advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials [84]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of erlotinib as maintenance therapy in patients with unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>Previously untreated patients with advanced (stage IIIB or IV) NSCLC</p> <p>Intervention:</p> <p>Erlotinib (mit oder ohne begleitende Chemotherapie)</p> <p>Komparator:</p> <p>Placebo/Nichtstun (observation)</p> <p>Endpunkte:</p> <p>PFS, OS, ORR</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>Bis 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <p>6 RCTs (4 372)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>Anhand von 7 Qualitätskriterien des NHS Center for Reviews and Dissemination (Randomisierung, Verblindung, Loss to follow-up, intention to treat etc.)</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen:</p> <p>Durchgeführt (Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>In der folgenden Abbildung sind die Charakteristika der einzelnen Studien dieser Metaanalyse dargestellt.</p>

Table I. Characteristics of included studies.

Study	Design	n	Patients	Intervention	Outcomes
Herbst <i>et al</i> (21)	Multi-center, randomized placebo-controlled phase III trial	1079	CT-naive advanced (stage IIIB or IV) NSCLC	GP concurrent with Erl or placebo and followed by Erl or placebo	OS, TTP, ORR, safety, duration of response
Gatzemeier <i>et al</i> (20)	Multi-center, randomized placebo-controlled, double-blind, phase III trial	1172	CT-naive unresectable or recurrent or advanced (stage III or IV) NSCLC	PC concurrent with Erl or placebo and followed by Erl or placebo	OS, TTP, ORR, QOL, safety, duration of response
Mok <i>et al</i> (30)	Multi-center, randomized placebo-controlled phase II trial	154	Previously untreated advanced (stage IIIB or IV) NSCLC	Sequential Erl or placebo and CT, followed by Erl or placebo	NPR, RR, OS, PFS, safety, duration of response
Cappuzzo <i>et al</i> (16)	Multi-center, randomized placebo-controlled phase III trial	889	Unresectable or advanced (stage IIIB or IV) NSCLC	Maintenance Erl vs. placebo after 4 cycles of standard platinum-doublet CT	PFS, OS, safety, QOL
Perol <i>et al</i> (32)	Randomized, three group phase III trial	310	Stage IIIB or IV NSCLC	Maintenance Erl vs. Gem vs. observation after 4 cycles	PFS, OS, safety symptom control of GP
Kabbinavar <i>et al</i> (31)	Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIB trial	768	Previously untreated recurrent or advanced (stage IIIB or IV) NSCLC	Maintenance Erl plus Bev vs. after 4 cycles of first-line CT combined Bev	PFS, OS, safety

NSCLC, non-small cell lung cancer; CT, chemotherapy; GP, gemcitabine + cisplatin; PC, paclitaxel + carboplatin; Erl, erlotinib; Bev, bevacizumab; Gem, gemcitabine; RR, response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TTP, time to progression; NPR, non-progression rate; QOL, quality of life.

Ergebnisse zum PFS:

The meta-analysis showed a longer PFS in patients who received erlotinib as maintenance therapy [random effects: HR=0.79 (95% CI=0.68-0.91); P=0.001; NNT=5], showing a high heterogeneity level [$\chi^2=24.86$, df=5 (P=0.0001); I²=80%].

Ergebnisse zum OS:

The OS was slightly longer for patients who received erlotinib as maintenance therapy [fixed effect: HR=0.93 (95% CI=0.87-1.00); P=0.04; NNT=15] with moderate heterogeneity [$\chi^2=7.42$, df=5 (P=0.19); I²=33%]. However, the random effects model indicated **no significant difference** [random effects: HR=0.93 (95% CI=0.86-1.02); P=0.12].

Nach Ausschluss der beiden Studien, in denen Erlotinib zusätzlich zu einer platinbasierten Chemotherapie verabreicht wurde, ergab sich ein signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben von [fixed effects: HR=0.88 (95% CI=0.81-0.96); P=0.003; NNT=8] ohne die zuvor beobachtete Heterogenität [$\chi^2=2.44$, df=3 (P=0.49); I²=0%].

Ergebnisse zur ORR:

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der ORR zwischen der Erlotinib und der Kontrollgruppe [random effects OR=1.39; (95% CI=1.00-1.94); p=0,05].

Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten:

The group receiving erlotinib had a higher incidence of anemia [fixed effect: RR=1.36; (95% CI=1.06-1.75); P=0.02]. No difference was observed in

	<p>patients with other hematological toxicities including neutropenia, thrombocytopenia and leukopenia.</p> <p>With regard to the non-hematological toxicities, patients receiving erlotinib experienced a significantly higher incidence of diarrhea, skin toxicity and renal impairment with a pooled HR of 5.10 [fixed effect: (95% CI=3.20-8.14); P<0.00001], 17.67 [fixed effect: (95% CI=9.22-33.86); P<0.00001] and 4.84 [fixed effect: (95% CI=2.09-11.18); P=0.0002], respectively.</p> <p>There was no significant difference in the incidence of treatment-related deaths [fixed effect: RR=1.51 (95% CI=0.73-3.12); P=0.27].</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Erlotinib produced significant clinical benefits with acceptable toxicity as a maintenance strategy in patients with unresectable NSCLC, particularly when sequentially administered with chemotherapy. However, more well-designed randomized control trials (RCTs) are required to identify patients that may derive greater benefits from maintenance with erlotinib, and whether the use of erlotinib as maintenance therapy is more efficient than second-line treatment should also be investigated.</p> <p>Limits:</p> <p>Due to limited data, we failed to perform pooled analyses of quality-of-life and cost-effectiveness, which are useful for doctors to determine whether the involved patients should receive maintenance therapy or a 'treatment holiday'. Subsequent therapy may affect the OS of patients, but this issue was not analyzed in the present study. In addition, the number of included studies is small with little difference in design and one study did not achieve the mature OS data.</p> <p>5. Hinweise der FBMed</p> <p>Keine Hinweise auf Publikationsbias (Egger test, p>0,05)</p> <p>Vier Studien wiesen eine hohe Qualität auf (6-7 Qualitätskriterien erfüllt) und zwei Studien eine moderate Qualität (4-5 Qualitätskriterien erfüllt)</p>
<p>Zhang et al., 2012:</p> <p>Pemetrexed plus platinum or gemcitabine plus platinum for advanced non-small cell lung cancer: final survival analysis from a multicentre</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To systematically evaluate pemetrexed/platinum as firstline treatment for advanced NSCLC.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with stage IIIB or stage IV NSCLC. First-line</p> <p>Intervention: pemetrexed/platinum</p> <p>Komparator: gemcitabine/platinum</p> <p>Endpunkte: OS, toxicity</p> <p>Methode:</p>

<p>randomized phase II trial in the East Asia region and a meta-analysis [86]</p>	<p>systematic review and meta-analysis of RCTs Suchzeitraum: up to 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=2.412)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Overall survival:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall population: no statistically significant difference • Female population: statistically significant difference in favor of pemetrexed/platinum (HR 0.81; 95% CI 0.69–0.96, significant heterogeneity) • Non squamous cell lung cancer: statistically significant difference in favor of pemetrexed/platinum (HR 0.83; 95% CI 0.73–0.95, significant heterogeneity) • Squamous cell lung cancer: statistically significant difference in favor of gemcitabine/platinum (HR 1.26; 95% CI 1.03–1.54, significant heterogeneity) <p>Toxicity: pemetrexed-platinum treatment was associated with significantly lower ORs for <u>leukopenia</u> (OR 0.43; 95% CI 0.29-0.65; p < 0.0001), <u>thrombocytopenia</u> (OR 0.28; 95% CI 0.21–0.37; p < 0.001) and <u>neutropenia</u> (OR 0.57; 95% CI 0.45–0.74; p < 0.001).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The meta-analysis confirmed that the histological subtype of lung cancer is an important predictor of treatment efficacy.</p>
<p>Zhang JW et al., 2014:</p> <p>The impact of both platinum-based chemotherapy and EGFR-TKIs on overall survival of advanced non—small cell lung cancer [85]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To understand the impact of PBC and EGFR-TKIs on NSCLC prognosis, we evaluated the association between the receipt of both regimens and overall survival (OS)</p> <p>evaluate the association between the receipt of both regimens and overall survival (OS)</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: <i>advanced NSCLC</i></p> <p>Interventionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • platinum-based doublet chemotherapy (PBC) • epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) <p>Komparator: <i>Plazebo</i></p> <p>Endpunkte:</p>

OS

Suchzeitraum:

2001 bis 02/2012

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

15 (11456)

Nur: prospective, randomized, controlled phase III clinical trials (und: the percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs was available in the trial and OS was reported)

Qualitätsbewertung der Studien:

k.A.

Heterogenitätsuntersuchungen:

k.A.

3. Ergebnisdarstellung

Table 1. Characteristics of the trials included in the analysis

First author/year	Study regimens	No. of Pts	PS (%)		Median age (years)	Stage (%)		PFS (months)	Female (%)
			0-1	≥ 2		IIIB	IV		
Mok TS/2010 [225]	Gefitinib	609	90	10	57	24.6	75.4	5.7	79.5
	TC	608	89.3	10.7	57	23.8	76.2	5.8	79.1
Okamoto I/2010 [311]	TC	281	100	0	63	24.2	75.8	4.8	23.5
	Carboplatin + S-1	282	100	0	64	24.1	75.9	4.1	23.0
Kubota K/2008 [322]	GN followed docetaxel ^a	196	100	0	64	17.0	83	5.5	27.0
	TC	197	100	0	65	17.0	83	5.8	31.0
Ohe Y/2007 [33]	IP	145	100	0	62	21.4	78.6	4.7	33.1
	TC	145	100	0	63	19.3	80.7	4.5	31.7
	GP	146	100	0	61	20.5	79.5	4.0	30.8
	NP	145	100	0	61	17.9	82.1	4.1	30.3
Kubota K/2004 [34]	DP	151	96	4	63	0	100	-	35.8
	Vindesine + cisplatin	151	96.7	3.3	64	0	100	-	31.8
Han JY/2012 [24]	Gefitinib	159	91.2	8.8	57	10.7	89.3	5.8	88.0
	GP	150	90.7	9.3	56.5	9.3	90.7	6.4	89.3
Lara PN Jr/2011 [36]	TC + vandimezan	649	99.7	-	62	8.2	91.8	5.5	37.9
	TC + placebo	650	98.8	-	61	9.1	90.9	5.5	37.7
Reck M/2010 [36]	Placebo + GP	347	100	0	59	23.0	77	6.1	36.0
	Bevacizumab7.5 + GP	345	100	0	57	22.0	78	6.7	35.0
	Bevacizumab15 + GP	351	100	0	59	23.0	77	6.5	38.0
Lynch TJ/2010 [37]	TC + C225	338	98	2	64	12.0	88	4.4	43.0
	TC	338	99	1	65	14.0	86	4.24	40.0
Pirker R/2009 [38]	NP + cetuximab	557	83	17	59	6.0	94	4.8	31.0
	NP	568	82	18	60	6.0	94	4.8	29.0
Tan EH/2009 [39]	NP	194	62.1	37.9	59.4	19.5	80.5	4.9	26.8
	DP	196	62.3	37.7	62.1	15.2	84.8	5.1	23.6
Scagliotti GV/2008 [8]	GP	830	99.9	NA	61.1	24.3	75.7	5.1	29.9
	AP	839	99.8	NA	61	23.8	76.2	4.8	29.8
Ramlau R/2008 [40]	Bexarotene + NP	311	100	0	61	17.0	83.0	4.3	28.0
	NP	312	100	0	61	19.0	81.0	5.0	28.0
Blumenschein GR Jr /2008 [41]	TC + bexarotene	306	100	0	63	13.0	87.0	4.1	34.0
	TC	306	100	0	63	13.0	87.0	4.9	34.0
Sandler A/2011 [42]	TC + bevacizumab	417	100	0	NA	22.0	78.0	6.2	50.0
	TC	433	100	0	NA	26.0	74.0	4.5	42.0

The OS was positively correlated with the percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs ($r = 0.797$, $P < 0.001$).

The correlation was obvious in the trials in Asian populations ($r = 0.936$, $P < 0.001$) but was not statistically significant in the trials in predominantly Caucasian populations ($r = 0.116$, $P = 0.588$).

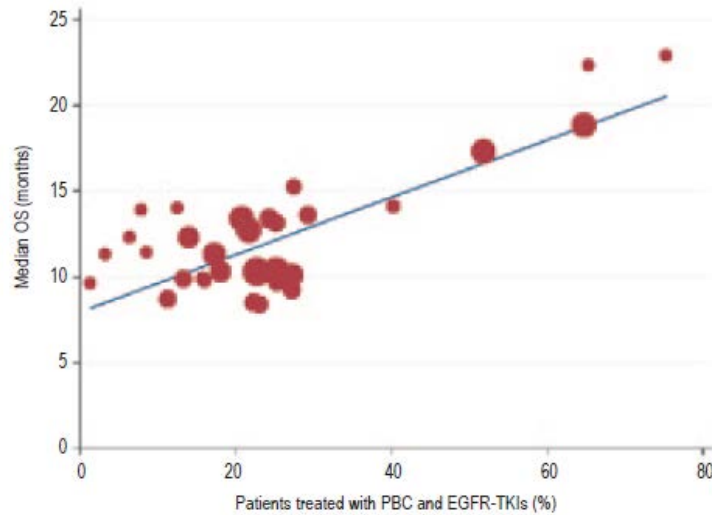


Figure 2. Linear regression curve showing positive correlation between the percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs during the course of treatment and the OS ($r = 0.797$, $R^2 = 0.636$, $P < 0.001$) in all selected trials. Mathematic equation of regression (based on a weighted model): $OS \text{ (months)} = 8.01 + 16.7 \times (\text{percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs})$.

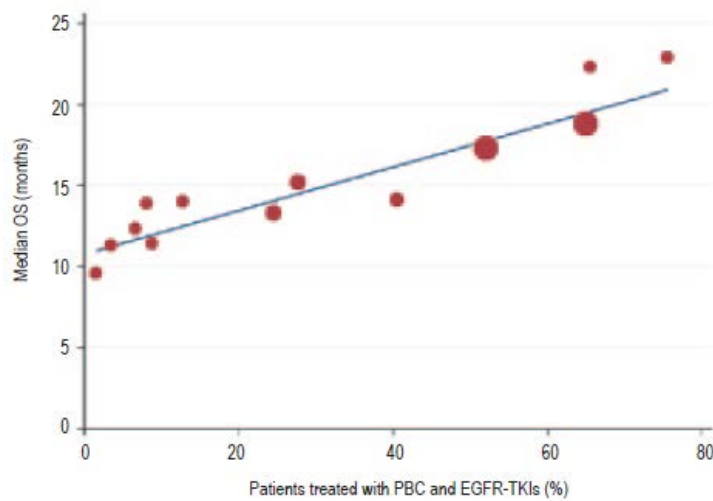


Figure 3. Linear regression curve showing positive correlation between the percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs during the course of treatment and the OS ($r = 0.936$, $R^2 = 0.876$, $P < 0.001$) in Asian trials. Mathematic equation of regression (based on a weighted model): $OS \text{ (months)} = 10.82 + 13.42 \times (\text{percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs})$.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

These results suggest that treatment with PBC and EGFR-TKIs may provide a survival benefit to patients with advanced NSCLC, highlighting the importance of having both modalities available for therapy.

Zhao N et al.,
2014:

1. Fragestellung

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 [87]

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:

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

„Publication bias“:

tested by funnel plot

3. Ergebnisdarstellung

- all studies reached Jadad score of 3

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; $p = 0,17$)

	<p><u>OS and ORR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • equal results <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Chemotherapy improves PFS significantly but not OS, compared with EGFR-TKIs as a second-line treatment in advanced NSCLC with wild-type EGFR. Whether EGFR-TKIs should be used in EGFR wild-type patients should be considered carefully.</p> <p><i>Hinweise durch FB Med:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>study quality not further discussed</i> • <i>no evidence of publication bias</i>
<p>Zhong N et al., 2013:</p> <p>Chemotherapy Plus Best Supportive Care versus Best Supportive Care in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [88]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We performed a systematic review and meta-analysis to evaluate the effects of chemotherapy plus BSC versus BSC alone on survival of patients with NSCLC.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>patients with NSCLC (Stage III/IV or advanced)</p> <p>Intervention:</p> <p>chemotherapy and BSC</p> <p>Komparator:</p> <p>BSC alone</p> <p>Endpunkte:</p> <p>OS or treatment-related mortality</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>Nicht angegeben</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <p>16 RCTs (4 135)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>The quality of the trials was also assessed by pre-defined criteria using Jadad score</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen:</p> <p>Durchgeführt (Sensitivitätsanalysen)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Die folgende Abbildung stellt die Charakteristika der ausgewerteten Studien dar, inklusive der jeweils verglichenen Interventionen und der Bewertung der Studien nach Jadad-Score.</p>

Table 1. Design and characteristic of trials included in our meta-analysis.

Source	No. of patients	Sex (male, %)	Mean age, y	Stage of disease	Intervention	Jadad score
H Anderson [17]	300	63.3	64.5	Locally advanced and metastatic NSCLC	Gemcitabine plus BSC; BSC	3
The ELCVIS Group [18]	154	87.0	74.0	IIIB or IV NSCLC	Vinorelbine; BSC	4
RL Woods [19]	188	81.9	61.0	Advanced NSCLC	Cisplatin and vindesine; BSC	2
By Frances A [8,20]	204	67.2	61.0	IIIA, IIIB or IV NSCLC	Docetaxel; BSC	4
M Ranson [21]	157	75.0	64.0	IIIB or IV NSCLC	Paclitaxel Plus BSC; BSC	3
SG Spiro [22]	725	65.5	74.0	Advanced NSCLC	cisplatin-based chemotherapy plus BSC; BSC	4
L Paz-Ares [23]	539	58.1	61.3	IIIB or IV NSCLC	Pemetrexed plus BSC; BSC	4
T Ciuleanu [24]	663	73.0	60.5	IIIB or IV NSCLC	Pemetrexed plus BSC; placebo plus BSC	5
K Roszkowski [25]	207	81.6	59.3	metastatic or non-resectable localized NSCLC	Docetaxel plus BSC; BSC	2
M Helsing [26]	150	59.0	64.0	Advanced NSCLC	Carboplatin, Etoposide plus BSC; BSC	3
G Cartel [27]	102	73.0	56.6	Stage IV NSCLC	Cisplatin, cyclophosphamide, mitomycin plus BSC; BSC	2
S Kaasa [28]	87	79.3	62.0	Inoperable, extensive NSCLC	Cisplatin, etoposide; symptomatic treatment	3
BR Cellerino [29]	123	96.7	60.5	Advanced NSCLC	Cyclophosphamide, epirubicin, cisplatin, methotrexate, etoposide, and lomustine; BSC	2
PA Ganz [30]	48	89.6	NG	advanced metastatic NSCLC	Cisplatin, vinblastine plus BSC; BSC	2
BE Rapp [31]	137	74.5	NG	Advanced NSCLC	vindesine and cisplatin/cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin; BSC	1
MH Cullen [32]	351	72.4	63	Unresectable NSCLC	Mitomycin, ifosfamide, cisplatin plus palliative care; palliative care	2

Ergebnisse zum Overall Survival:

Von den 16 Studien konnten aus 13 Studien Ergebnisse zum OS ermittelt werden. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombination aus Chemotherapie plus BSC versus BSC allein (HR, 0.76; 95%CI, 0.69–0.84; $P < 0.001$) bei geringer Heterogenität ($I^2 = 24\%$, $p = 0,201$).

Ergebnisse zu Nebenwirkungen/Unerwünschten Ereignissen:

Overall, we noted that treatment with chemotherapy plus BSC were associated with significant increase in the risks of neutropenia (RR, 31.01; 95%CI, 10.71–89.75; $P < 0.001$, $I^2 = 0\%$), leukopenia (RR, 11.49; 95%CI, 3.50–37.69; $P < 0.001$, $I^2 = 14\%$), anemia (RR, 3.85; 95%CI, 1.58–9.38; $P = 0.003$, $I^2 = 12\%$), infection (RR, 2.10; 95%CI, 1.04–4.25; $P = 0.04$, $I^2 = 10\%$), nausea/vomiting (RR, 3.82; 95%CI, 1.31–11.14; $P = 0.01$, $I^2 = 47\%$), alopecia (RR, 15.84; 95%CI, 1.05–239.49; $P = 0.05$, $I^2 = 80\%$), and ankle swelling (RR, 2.64; 95%CI, 1.61–4.33; $P < 0.001$, $I^2 = 0\%$). No other significant differences were identified between the effects of chemotherapy plus BSC and BSC alone.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Chemotherapy plus BSC increased the OS and reduced the 6-month, 12-month, and 2-year mortality of NSCLC patients.

Since nearly all the trials in our study included patients with stage III/IV disease or advanced NSCLC, the conclusions should be applicable only to patients with advanced or metastatic NSCLC.

Limits:

First, inherent assumptions were made for all meta-analyses, because the analyses used pooled data, either published or provided by the individual study; individual patient data or original data were unavailable, which did not allow us to perform more detailed analyses and to obtain more comprehensive results.

Second, treatments given in those trials included second generation, third generation, and the fourth generation chemotherapy regimens, which

	<p>prevented us from exploring the association between the type of chemotherapy and survival outcomes.</p> <p>Third, heterogeneity among the trials is another limitation of our study. We applied a random-effect model that took possible heterogeneity into consideration and performed subgroup analyses based on several important factors to further explore the source of heterogeneity.</p> <p>Fourth, data on progression-free survival were rarely available in these trials; therefore, no conclusions could be drawn.</p> <p>5. Hinweise der FBMed</p> <p>Kein Suchzeitraum angegeben</p> <p>Es wird nicht dargestellt, welche Interventionen unter BSC subsummiert waren</p>
--	--

Leitlinien

<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2014:</p> <p>Management of lung cancer [66]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>In patients with NSCLC (locally advanced or metastatic disease), what is the most effective second line systemic anticancer therapy (chemotherapy, targeted therapy, EGFR Inhibitors)?</p> <p>Outcomes: Overall survival, progression-free survival, toxicity, quality of life</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>systematische Recherche und Bewertung der Literatur, Entwicklung durch multidisziplinäre Gruppe von praktizierenden klinischen ExpertInnen, Expertenreview, öffentliche Konsultation</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>2005 - 2012</p> <p>LoE/GoR:</p> <p>Vgl. <i>Anlage 1</i> dieser Synopse</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Empfehlung zur gesuchten Indikation • Hintergrundtext (siehe unten) ohne Quellenangaben
	<p>Empfehlungen</p> <p>First line treatment</p> <p><u>Kernempfehlung</u></p> <p>Systemische Therapie: First line single agent tyrosine kinase inhibitors should be offered to patients with advanced NSCLC who have a sensitising <i>EGFR</i> mutation. Adding combination systemic anticancer therapy to a TKI confers no benefit and should not be used. (A)</p> <p><u>Molecular testing of predictive biomarkers in patients with NSCLC</u></p> <p>... Other molecular abnormalities which may be tested for include anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangement Drugs targeting these mutations are at various stages of development.</p> <p><u>First line therapy for patients with stage IIIB and IV NSCLC</u></p> <p>Results from a meta-analysis and systematic review demonstrate the benefit of SACT for patients with advanced non-small cell lung cancer (absolute improvement in survival of 9% at 12 months versus control). (LoE 1++)</p> <p><small>Burdett S, Stephens R, Stewart L, Tierney J, Auperin A, Le Chevalier T, et al. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. J Clin Oncol 2008;26(28):4617-25.</small></p> <p>Four randomised trials of single agent SACT (gemcitabine, paclitaxel, docetaxel and vinorelbine) versus best supportive care (including radiotherapy) in patients</p>

with advanced NSCLC reveal a trend to improved quality of life with increased survival in three of the four studies. **(LoE 1+)**

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

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

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

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

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

Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):92-8.

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

Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, Ung YC, Evans WK. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A systematic review. *J Thorac Oncol* 2010;5(2):260-74.

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

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

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

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

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

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

EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective as first line treatment of advanced NSCLC in patients with sensitising *EGFR* mutations. The optimum treatment is orally delivered single agent therapy. TKIs significantly increased progression-free survival (PFS) (HR 0.45, 95% CI 0.36 to 0.58, P<0.0001) over SACT.230

In a European trial, the median PFS was 9.4 months in the erlotinib (TKI) group and 5.2 months in the doublet SACT group, (HR 0.42, 95% CI 0.27 to 0.64), $p < 0.0001$. **(LoE 1+)**

Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive

non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):239-46.

Recommendations

- First line single agent tyrosine kinase inhibitors should be offered to patients with advanced NSCLC who have a sensitising *EGFR* mutation. Adding combination systemic anticancer therapy to a TKI confers no benefit and should not be used. (A)
- Patients who have advanced disease, are performance status 0-1, have predominantly nonsquamous NSCLC and are *EGFR* mutation negative should be offered combination systemic anticancer therapy with cisplatin and pemetrexed. (A)
- All other patients with NSCLC should be offered combination systemic anticancer therapy with cisplatin/carboplatin and a third generation agent (docetaxel, gemcitabine, paclitaxel or vinorelbine). (A)
- Platinum doublet systemic anticancer therapy should be given in four cycles; it is not recommended that treatment extends beyond six cycles. (A)

second line therapy

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

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

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

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

Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomised phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2354-62.

Weekly docetaxel is not recommended over three-weekly due to increased toxicity. **(LoE 1+)**

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

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

	<p>Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachers FM, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. <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 (p<0.001); the median duration of the response was 7.9 months and 3.7 months, respectively. Progression-free survival was 2.2 months and 1.8 months, respectively (HR 0.61, adjusted for stratification categories; p<0.001). Overall survival was 6.7 months and 4.7 months, respectively (HR 0.70; p<0.001) in favour of erlotinib. (LoE 1++)</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"> • Second line systemic anticancer therapy with single agent docetaxel or erlotinib should be considered for patients with performance status 0-2 recurrent NSCLC who have been previously treated with first line SACT for advanced disease. (A) • Second line systemic anticancer therapy with pemetrexed should be considered for patients with advanced non-squamous cell NSCLC who have been previously treated with first line SACT for advanced disease. (A)
<p>Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2013:</p> <p>Non-small cell lung cancer stage IV [3]</p>	<p>Fragestellung</p> <p>What is the optimal second-line therapy for patients with stage IV NSCLC?</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>systematic literature search, evidence tables, AGREE used for retrieved guidelines, working group reviewed currency and acceptability of all relevant literature, then circulated a draft of the updated guideline to entire provincial tumour team for final feedback and approval</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>bis 2013</p> <p>LoE/GoR:</p> <p>no use of formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kein formaler Konsensusprozess beschrieben</i> • <i>Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben</i>

- *no direct industry involvement in the development or dissemination of this guideline*
- *authors have not been remunerated for their contributions*
- *Some members of the Alberta Provincial Thoracic Tumour Team are involved in research funded by industry or have other such potential conflicts of interest. However the developers of this guideline are satisfied it was developed in an unbiased manner.*

Freitext/Empfehlungen

Recommendations

...

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

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

...

Discussion and literature

Second-line chemotherapy

The Alberta Provincial Thoracic Tumour Team recommends therapy with single-agent docetaxel or erlotinib for patients with squamous cell carcinoma histology, or single-agent PEM for patients with adenocarcinoma tumour histology in the second-line treatment of advanced NSCLC (recommendation #8). All three agents have been reported to produce similar rates of response and overall survival, therefore the choice of which agent to use will depend on the patient's tumour histology, comorbidities, toxicity from previous treatments, risk for neutropenia, smoking history, and patient convenience and preference.

85. Stinchcombe TE, Socinski MA. Considerations for second-line therapy of non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 1:28-36.

86. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. May 2000;18(10):2095-2103.

87. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. Jun 2000;18(12):2354-2362.

88. Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer*. Feb 2004;43(2):183-194.

89. Gridelli C, Gallo C, Di Maio M, et al. A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study. *Br J Cancer*. Dec 13 2004;91(12):1996-2004.

90. Camps C, Massuti B, Jimenez A, et al. Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial. *Ann Oncol*. Mar 2006;17(3):467-472.

91. Chen YM, Shih JF, Perng RP, Tsai CM, Whang-Peng J. A randomized trial of different docetaxel schedules in non-small cell lung cancer patients who failed previous platinum-based chemotherapy. *Chest*. Apr 2006;129(4):1031-1038.

92. Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, et al. Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. *J Clin Oncol*. Nov 20 2005;23(33):8389-8395.

93. Gervais R, Ducolone A, Breton JL, et al. Phase II randomised trial comparing docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. Jan 2005;16(1):90-96.

94. Lai CL, Tsai CM, Chiu CH, et al. Phase II randomized trial of tri-weekly versus days 1 and 8 weekly docetaxel as a second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. Dec 2005;35(12):700-706.

95. Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, et al. Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. Apr 10 2007;25(11):1377-1382.

96. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. May 1 2004;22(9):1589-1597.

97. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist*. Mar 2009;14(3):253-263.

98. Weiss GJ, Langer C, Rosell R, et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. Sep 20 2006;24(27):4405-4411.

99. Vansteenkiste J, Solomon B, Boyer M, et al. Everolimus in combination with pemetrexed in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy: a phase I study using a novel, adaptive Bayesian dose-escalation model. *J Thorac Oncol*. Dec 2011;6(12):2120-2129.

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

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

102. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Esteban E. Erlotinib versus docetaxel or pemetrexed as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor prognosis: efficacy and safety results from the phase III TITAN study. . In: *Oncol JT*, ed. Vol 52010.

103. LeCaer H, Greillier L, Corre R, et al. A multicenter phase II randomized trial of gemcitabine followed by erlotinib at progression, versus the reverse sequence, in vulnerable elderly patients with advanced non small-cell lung cancer selected with a comprehensive geriatric assessment (the GFPC 0505 study). *Lung Cancer*. Jul 2012;77(1):97-103.

104. Parikh PM, Vaid A, Advani SH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of single-agent oral talactoferrin in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer that progressed after chemotherapy. *J Clin Oncol*. Nov 1 2011;29(31):4129-4136.

105. Azzoli CG, Patel JD, Krug LM, et al. Pralatrexate with vitamin supplementation in patients with previously treated, advanced non-small cell lung cancer: safety and efficacy in a phase 1 trial. *J Thorac Oncol*. Nov 2011;6(11):1915-1922.

Treatments for ALK-Positive Rearrangements

EML4-ALK fusion gene is present in approximately two to seven percent of such tumours, and is mutually exclusive with K-Ras and EGFR mutations.

112. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. Aug 2 2007;448(7153):561-566.

ALK translocations have been noted in never-smokers, patients with adenocarcinoma and younger patients.

113. Kim DW, Ahn MJ, Shi Y, et al. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Paper presented at: 2012 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology2012.

Patients with ALK translocations appear to be less sensitive to EGFR inhibitors and standard CT than those without.

114. Ramalingam SS, Owonikoko TK, Khuri FR. Lung cancer: New biological insights and recent therapeutic advances. *CA Cancer J Clin.* Mar-Apr 2011;61(2):91-112.

In a recent phase I study, Kwak and colleagues reported a response rate of 57 percent and a stable disease rate of 33 percent in 82 patients with advanced NSCLC who were treated with second-, third-, or fourth-line crizotinib.

115. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* Oct 28 2010;363(18):1693-1703.

Lee et al conducted a retrospective analysis of 1 166 patients to investigate outcome rates of patients with advanced NSCLC who were managed in the pre-ALK inhibitor era. OS rates were compared across three groups: patients who were ALK-positive, patients who were EGFR-positive and patients who were ALK and EGFR wild types. The median OS rates in these groups were 12.2 months, 29.6 months and 19.3 months, respectively. Median PFS rates were similar in all groups although PFS rates for patients who received EGFR TKIs was shorter in ALK-positive patients compared to other groups.

116. Lee JK, Park HS, Kim DW, et al. Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* Jul 15 2012;118(14):3579-3586.

In the pre ALK-inhibitor era, therefore, ALK-positive patients experienced shorter survival on par with wild type patients. In addition, ALK-positive patients were more resistant to EGFR TKI treatment than wild type patients.

Recently, a phase II clinical trial by Kim et al (see above) and a phase III clinical trial by Shaw et al. investigated the efficacy and safety of crizotinib; building off the results from an earlier phase I, single-arm clinical trial by Camidge et al. In the study by Kim et al, published as an abstract at the ASCO 2012 conference, patients with ALK-positive NSCLC were given 250mg BID crizotinib in three-week cycles. An ORR of 53% and 12-week DCR of 85% was observed with a median PFS of 8.5 months. Significant improvements in post-treatment pain, cough, and global QoL were reported. In the phase III clinical trial conducted by Shaw et al, also published as an abstract, this time at the ESMO 2012 conference, crizotinib was compared to standard CT for advanced NSCLC. Like before, 250mg BID crizotinib was administered to 173 patients with another 174 patients receiving either 500mg/m² PEM (57%) or 75mg/m² docetaxel (41%). Crizotinib prolonged PFS to median of 7.7 months from 3 months for those treated with standard CT (HR 0.49, CI 0.37-0.64, p<0.0001). The ORR was significantly higher in those treated with crizotinib (65% vs. 20%; p<0.0001). The OS data were still not mature. As there was significant crossover from the standard CT group to the crizotinib group it is possible that OS results may not significantly differ. That said, however, the authors believe crizotinib should be the new standard of care for individuals with ALK-positive advanced NSCLC.

117. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (PROFILE 1007). Paper presented at: Congress of the European Society for Medical Oncology 2012/2012.

118. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* Oct 2012;13(10):1011-1019.

As a result of these, and other promising results, the US FDA have approved crizotinib for patients with ALK-positive advanced or metastatic NSCLC.

	<p>119. Kimura H, Nakajima T, Takeuchi K, et al. ALK fusion gene positive lung cancer and 3 cases treated with an inhibitor for ALK kinase activity. <i>Lung Cancer</i>. 2012;75(1):66-72.</p> <p>The results of these early trials are promising, and, along with other clinical trials currently underway, may strengthen support for the role of prospective genotyping in the selection of therapy for patients with advanced NSCLC. Indeed, guidelines from the National Comprehensive Cancer Network and the European Society for Medical Oncology now recommend ALK gene rearrangement testing to better treat those patients with advanced NSCLC who are ALK-positive.</p>
<p>Brodowicz T et al., 2012:</p> <p>Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer [10]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>It is the aim of the present consensus to summarize minimal quality-oriented requirements for individual patients with NSCLC in its various stages based upon levels of evidence in the light of a rapidly expanding array of individual therapeutic options.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>evidence-based consensus from experts from Europe and the United States based on systematic literature search</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>bis 12/2009</p> <p>LoE/GoR:</p> <p>Levels of Evidence [I–V] and Grades of Recommendation [A–D] as used by the American Society of Clinical Oncology</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kein formaler Konsensusprozess beschrieben</i> • <i>Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben</i> • <i>14 author disclosures given, remaining authors have declared no conflicts of interest</i> <hr/> <p>Freitext/Empfehlungen</p> <p><u>second-line systemic therapy</u></p> <p>1 The data from RCTs on second-line therapy are sufficient to recommend either a cytotoxic agent (docetaxel for squamous NSCLC [II,B] or PEM for nonsquamous NSCLC [II,B]) or the EGFR TKI erlotinib [I,B].</p> <p>2 An EGFR TKI should be strongly considered in patients with EGFR-activating mutations in their tumors who have not received it as first-line treatment [II,B]. Sequencing of chemotherapy after EGFR TKIs has not been defined and remains an important open issue.</p> <p>Barlesi F, Jacot W, Astoul P, Pujol JL. Second-line treatment for advanced nonsmall cell lung cancer: a systematic review. <i>Lung Cancer</i> 2006;51(2): 159–172.</p> <p>Weiss GJ, Rosell R, Fossella F et al. The impact of induction chemotherapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. <i>Ann Oncol</i> 2007; 18(3): 453–460.</p>

	<p>Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. <i>J Clin Oncol</i> 2000; 18(10): 2095–2103.</p> <p>Fossella FV, DeVore R, Kerr RN et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. <i>J Clin Oncol</i> 2000; 18(12): 2354–2362.</p> <p>Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. <i>J Clin Oncol</i> 2004; 22(9): 1589–1597.</p> <p>Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated nonsmall-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. <i>Lancet</i> 2008;372(9652): 1809–1818.</p> <p>Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med</i> 2005; 353(2): 123–132.</p> <p>Thatcher N, Chang A, Parikh P et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). <i>Lancet</i> 2005; 366(9496): 1527–1537.</p> <p>Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K et al. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. <i>J Clin Oncol</i> 2008; 26(26): 4268–4275.</p> <p>Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr., et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. <i>J Clin Oncol</i> 2003; 21(20): 3798–3807.</p> <p><u>targeted treatment options</u></p> <p>...</p> <p>3 Patients with EML4-ALK fusion tumors benefit from specific targeted therapy against EML4-ALK fusion. The role of routinely carried out EML4-ALK fusion testing for clinical practice is awaiting the results from ongoing clinical trials.</p> <p>EML4-ALK fusion: The fusion gene EML4-Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) was first reported in NSCLC only a few years ago.</p> <p>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> 2007; 448(7153): 561–566.</p> <p>A clinical dose-escalation phase I study with an oral MET and ALK inhibitor PF-02341066 showed for NSCLC patients with tumors harboring an activating ALK gene fusion an objective RR of 64% and a disease control rate of 90%.</p> <p>Bang Y, KE , Shaw AT, Kwak EL. Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>J Clin Oncol (Meeting Abstracts)</i> 2010; 28: 3.</p> <p>Although the ALK fusion either with EML4 or with other fusion partners is relatively infrequent in NSCLC (4%–5%), there still is a substantial number of patients who might have a significant clinical benefit from this well-tolerated therapy.</p> <p>Choi YL, Soda M, Yamashita Y et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. <i>N Engl J Med</i> 2010; 363(18): 1734–1739.</p>
<p>Ramnath et al., 2013:</p> <p>Treatment of Stage III Non-small Cell Lung Cancer [64]</p>	<p>Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines</p> <p>1. Fragestellung</p> <p>updates the published clinical trials since the last American College of Chest Physicians guidelines to make treatment recommendations for this controversial subset of patients</p>

2. Methodik

Siehe *Socinski et al., 2013*

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

2.3.1.

In patients with infiltrative stage III (N2,3) non-small cell lung cancer (NSCLC) and performance status 0-1 being considered for curative-intent treatment, radiotherapy alone is not recommended (**Grade 1A**) .

2.3.2.

In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and performance status 0-1 being considered for curative-intent treatment, combination platinum-based chemotherapy and radiotherapy (60-66 Gy) are recommended (**Grade 1A**) .

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

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

2.3.3.

In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC, performance status 0-1, and minimal weight loss being considered for curative-intent treatment, concurrent chemoradiotherapy is recommended over sequential chemoradiotherapy (**Grade 1A**) .

Remark: We cannot currently recommend for or against induction chemotherapy (ie, before) concurrent chemoradiotherapy, and patients should be referred for clinical trials to answer this question.

Remark: We cannot currently recommend for or against consolidation chemotherapy (ie, after) concurrent chemoradiotherapy, and patients should be referred to clinical trials to answer this question.

2.3.4.

In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC with a complete response after treatment with concurrent chemoradiotherapy, we suggest that prophylactic cranial irradiation should not be given (outside of a clinical trial) (**Grade 2C**) .

2.3.5.

In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and performance status 0-1 being considered for curative-intent treatment, treatment with neoadjuvant (induction) chemotherapy or chemoradiotherapy followed by surgery is not recommended (**Grade 1C**) .

2.3.6.

In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and performance status 2 or those with substantial weight loss (> 10%), concurrent chemoradiotherapy is suggested but with careful consideration of the potential risks and benefits (**Grade 2C**) .

Remark: Patient-related and tumor-related factors can influence the balance of risks vs benefits; patient preferences should also play a significant role.

	<p>2.3.7.</p> <p>In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC, performance status 0-1, and minimal weight loss being considered for curative-intent treatment, a platinum-based doublet chemotherapy is suggested (Grade 2C).</p> <p><i>Remark</i> : An optimal agent to be combined with platinum cannot be defined; one should choose a regimen with an acceptable toxicity profile for the individual patient among several combinations that have demonstrated activity when used concurrently with radiation in stage III NSCLC.</p> <p>2.3.8.</p> <p>In patients with symptomatic infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and either performance status 3-4, comorbidities, or disease too extensive to treat with curative intent, palliative radiotherapy is recommended. The fractionation pattern should be chosen based on the physician's judgment and patient's needs (Grade 1C).</p> <p>Adjuvant Therapy</p> <p>4.5.3.</p> <p>In patients with resected NSCLC (R0) who were found to have incidental (occult) N2 disease (IIIA) despite thorough preoperative staging and who have good performance status, adjuvant platinum-based chemotherapy is recommended (Grade 1A).</p> <p><i>Remark</i> : We suggest this should typically involve a doublet regimen for 3 to 4 cycles initiated within 12 weeks.</p> <p>4.5.4.</p> <p>In patients with R0 resected NSCLC who were found to have incidental (occult) N2 disease (IIIA) despite thorough preoperative staging, sequential adjuvant radiotherapy is suggested when concern for a local recurrence is high (Grade 2C).</p> <p><i>Remark</i> : Adjuvant postoperative radiotherapy reduces the incidence of local recurrence, but it is unclear whether it improves survival.</p> <p><i>Remark</i>: Adjuvant chemotherapy should be used initially followed by radiotherapy; concurrent chemoradiotherapy is not recommended (except in a clinical trial).</p> <p>4.5.5.</p> <p>In patients with NSCLC who were found to have incidental (occult) N2 disease (IIIA) despite thorough preoperative staging and were incompletely resected (R1,2), combined postoperative concurrent chemotherapy and radiotherapy is suggested (Grade 2C).</p> <p><i>Remark</i>: Incomplete resection (R1,2) does not appear to confer a survival benefit over no resection.</p>
<p>Socinski et al., 2013:</p> <p>Treatment of Stage IV Non-small Cell Lung Cancer [71]</p>	<p>Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines</p> <p>1. Fragestellung</p> <p>to update the previous edition of the American College of Chest Physicians Lung Cancer Guidelines</p> <p>Stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) is a treatable, but not curable, clinical entity in patients given the diagnosis at a time when their performance status (PS) remains good.</p>

1. Methodik

A writing committee was assembled and approved according to ACCP policies as described in the methodology article of the lung cancer guidelines.

Suchzeitraum:

bis 12/2011

LoE

nicht ausgeführt, lediglich: Documentation and Appraisal Review Tool (DART)

GoR ACCP Grading System

Table 1—Strength of the Recommendations Grading System

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

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

Literatursuche:

focused primarily on randomized trials, selected metaanalyses, practice guidelines, and reviews. In addition, phase 2 controlled studies that provided relevant information (eg, for toxicity or particular patient subgroups) were included.

2. Empfehlungen

General Approach

2.1.1. In patients with a good performance status (PS) (ie, Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] level 0 or 1) and stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC), a platinum-based chemotherapy regimen is recommended based on the survival advantage and improvement in quality of life (QOL) over best supportive care (BSC) **.(Grade 1A)**

Remark: Patients may be treated with several chemotherapy regimens (carboplatin and cisplatin are acceptable, and can be combined with paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, pemetrexed or vinorelbine)

2.2.2. In patients with stage IV NSCLC and a good PS, two-drug combination chemotherapy is recommended. The addition of a third cytotoxic chemotherapeutic agent is not recommended because it provides no survival benefit and may be harmful. **(Grade 1A)**

First Line Treatment

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

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

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

3.2.1.1. In patients with known epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and stage IV NSCLC, first-line therapy with an EGFR tyrosine kinase inhibitor (gefitinib or erlotinib) is recommended based on superior response rates, progression-free survival and toxicity profiles compared with platinum-based doublets **(Grade 1A)**.

3.3.1.1. Bevacizumab improves survival combined with carboplatin and paclitaxel in a clinically selected subset of patients with stage IV NSCLC and good PS (nonsquamous histology, lack of brain metastases, and no hemoptysis). In these patients, addition of bevacizumab to carboplatin and paclitaxel is recommended **(Grade 1A)**.

3.3.1.2. In patients with stage IV non-squamous NSCLC and treated, stable brain metastases, who are otherwise candidates for bevacizumab therapy, the addition of bevacizumab to firstline, platinum-based chemotherapy is a safe therapeutic option **(Grade 2B)**.

Remark : No recommendation can be given about the use of bevacizumab in patients receiving therapeutic anticoagulation or with an ECOG PS of 2.

Maintenance Therapy

3.4.4.1. In patients with stage IV non-squamous NSCLC who do not experience disease progression after 4 cycles of platinum-based therapy (which does not include pemetrexed), treatment with switch maintenance pemetrexed is suggested **(Grade 2B)**.

3.4.4.2. In patients with stage IV NSCLC, switch maintenance therapy with chemotherapy agents other than pemetrexed has not demonstrated an improvement in overall survival and is not recommended **(Grade 1B)**.

3.4.4.3. In patients with stage IV non-squamous NSCLC who do not experience disease progression after 4 cycles of platinum-pemetrexed therapy, continuation pemetrexed maintenance therapy is suggested **(Grade 2B)**.

	<p>3.4.4.4. In patients with stage IV NSCLC who do not experience disease progression after 4 cycles of platinum-based double agent chemotherapy, maintenance therapy with erlotinib is suggested (Grade 2B) .</p> <p>3.5.1.1. In patients with stage IV NSCLC the addition of cetuximab in combination with chemotherapy is suggested not to be used outside of a clinical trial (Grade 2B) .</p> <p>Second and Third Line Treatment</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 (Grade 1A) .</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 (Grade 1B) .</p> <p><i>Remark:</i> 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>Special Patient Populations and Considerations</p> <p>5.1.1. In elderly patients (age > 69–79 years) with stage IV NSCLC who have good PS and limited co-morbidities, treatment with the two drug combination of monthly carboplatin and weekly paclitaxel is recommended (Grade 1A) .</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 (Grade 2B) .</p> <p>6.2.2. In patients with stage IV NSCLC who are an ECOG PS of 2 or greater, it is suggested not to add bevacizumab to chemotherapy outside of a clinical trial (Grade 2B) .</p> <p>7.1.1. In patients with stage IV NSCLC early initiation of palliative care is suggested to improve both QOL and duration of survival (Grade 2B) .</p>
<p>Ellis PM et al., 2014:</p> <p>Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the</p>	<p>A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO)</p> <p>1. Fragestellungen</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 clinically 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®),</p>

<p>Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline[12]</p>	<p>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>Empfehlungen</p> <p>Recommendation 1a</p> <p>First-line therapy with an EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) is not recommended in unselected (patients who have not undergone mutation testing) or clinically selected populations of patients. Available data would suggest that first-line EGFR TKI is inferior to platinum-based chemotherapy in this group of NSCLC patients.</p> <p>The use of clinical characteristics such as Asian ethnicity, female sex, adenocarcinoma histology and light/never smoking status is not recommended to select patients for first-line EGFR TKI therapy, as this strategy does not reliably select patients who have mutations.</p> <p><i>Key Evidence:</i></p> <p>Twenty-six randomized first-line studies in unselected and clinically selected populations were used to formulate this recommendation. The results of these trials showed no benefit for the use of an EGFR inhibitor in unselected and clinically selected patients</p> <p>Recommendation 1b</p> <p>In patients with EGFR mutation-positive NSCLC, first-line therapy with an EGFR TKI such as gefitinib, erlotinib or afatinib is the preferred treatment compared to platinum-based therapies. There is no evidence to support one EGFR TKI over another, so the decision about which EGFR TKI to use should take into consideration the expected toxicity of the drug as well as the cost. EGFR TKI therapy is associated with higher response rates, longer PFS and improved quality of life.</p> <p><i>Qualifying Statement:</i></p> <p>There is no clear difference in overall survival. Many patients in these trials randomized to platinum-doublet chemotherapy, crossed over to an EGFR TKI as subsequent therapy. The likely effect of this cross-over is to dilute any survival difference between the groups, making comparison of overall survival less informative.</p> <p><i>Key Evidence:</i></p> <p>Seven randomized trials and two meta-analyses comprised the evidence base. The trials and meta-analyses based on data from these trials showed that PFS was prolonged in molecularly selected patients when an EGFR was used as first-line treatment.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Six trials were included in the initial meta-analysis that showed a hazard ratio (HR) of 0.35 (95% confidence interval (CI), 0.28-0.45; p<0.00001).

- A second meta-analysis done on PFS that included subsets of EGFR-positive patients from first-line trials had similar results with an HR of 0.38 (95% CI, 0.31-0.44; $p < 0.00001$).

All seven trials showed a decrease in adverse effects with an EGFR inhibitor compared to chemotherapy.

Recommendation 2

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

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

Qualifying Statements:

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

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

Key Evidence

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

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

Recommendation 3

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

Qualifying Statements

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

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

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

Key Evidence

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

- Two of the trials reported a statistically significant survival benefit with erlotinib: one for response rate ($p=0.0006$) when compared to placebo (47) and one for progression-free survival when combined with bevacizumab against bevacizumab alone ($p<0.001$) .
- One study comparing erlotinib and gemcitabine did not report significance but found a higher response rate with erlotinib (15% vs 7%) and 9.1 months vs 8.3 months for overall survival .
- Two trials evaluating gefitinib found a statistically significant benefit for PFS in the maintenance setting, $p<0.001$ when combined with chemotherapy and against chemotherapy (48) and $p<0.0001$ compared to a placebo .
- Another trial evaluated gefitinib and showed a higher response rate, but this was not significant ($p=0.369$) .

Recommendation 4

The most common toxicities from EGFR inhibitors were diarrhea and rash. Fatigue was also noted to be more prevalent with EGFR inhibitors. Rarer adverse events include interstitial lung disease (ILD). The newer TKIs (icotinib, dacomitinib and afatinib) were noted to have greater incidence of diarrhea, dermatitis and hepatotoxicity.

Key Evidence

Two randomized phase II trials , each involving more than 200 patients randomized to either 250 mg or 500 mg of gefitinib daily, identified that grade 3 or 4 toxicity was higher with the higher dose gefitinib. Interstitial lung disease-type events occurred in only one of the two trials, and only with 500 mg/day gefitinib (1% of patients) .

	<ul style="list-style-type: none"> • One study comparing dacomitinib to erlotinib identified a greater predilection to diarrhea, dermatitis and paronychia with dacomitinib . • One study comparing icotinib to gefitinib identified a greater incidence of elevated liver transaminases with gefitinib (12.6% vs 8%).
<p>Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2012:</p> <p>Non-small cell lung cancer - stage III. Alberta Health Services [2]</p>	<p>1. Fragestellungen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. What are the recommended treatment options for patients with operable stage III non-small cell lung cancer? 2. What are the recommended treatment options with curative intent for patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer? 3. When is palliation recommended, and what are the recommend Update der Version von 2008 <p>2. Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>systematic literature search, evidence tables, AGREE used for retrieved guidelines, working group reviewed currency and acceptability of all relevant literature, then circulated a draft of the updated guideline to entire provincial tumour team for final feedback and approval</p> <p>Population:</p> <p>NSCLC, adult patients over the age of 18 years</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>bis 2013</p> <p>LoE/GoR:</p> <p>no use of formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein formaler Konsensusprozess beschrieben • Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben • no direct industry involvement in the development or dissemination of this guideline • authors have not been remunerated for their contributions <p>3. Empfehlungen</p> <p>Curative Intent Treatment for Inoperable Disease</p> <p>6. Combined concurrent chemo-radiation is recommended for inoperable stage III patients with good performance status (ECOG 0-2), minimal weight loss, good pulmonary reserve, and tumour and anatomy conformation permitting radical dose radiation without expected severe normal tissue toxicity.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin-based chemotherapy (with either etoposide or vinorelbine) and thoracic radiation of 55Gy in 25 fractions to 66Gy in 33 fractions is the recommended treatment option. <p>7. For patients with borderline performance status or moderate weight loss (5-10%), concurrent or sequential chemo-radiation or higher dose hypofractionated radiation are options.</p> <p>Treatment for T1-3N2 Disease</p> <p>8. Concurrent chemo-radiation is recommended for pre-operatively diagnosed N2 disease. Cisplatin-based chemotherapy (with either etoposide or vinorelbine) and thoracic radiation of 55 Gy in 25 fractions to 66 Gy in 33 fractions is the recommended treatment option. Additional cycles of chemotherapy can be considered for bulky disease.</p> <p>9. In select patients, neoadjuvant chemoradiotherapy followed by lobectomy can be considered. Pre-operative pathologically diagnosed N2 disease is not recommended to undergo surgical resection alone.</p> <p>10. For patients with N2 disease discovered intra-operatively where complete resection of the lymph nodes and primary tumour is technically possible, completion of the planned lung resection is recommended.</p> <p>11. In patients with N2 disease discovered intra-operatively, platinum-based adjuvant chemotherapy is recommended. Adjuvant radiotherapy can be considered in select patients.</p> <p>Palliative Treatment for Inoperable Disease</p> <p>12. In patients where lung reserve precludes radical radiotherapy, palliative chemotherapy and/or palliative radiotherapy are recommended.</p> <p>13. Palliative chemotherapy options include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1st line: platinum-based doublets • 2nd line: docetaxel, erlotinib or pemetrexed <p>14. For symptomatic patients with poor performance status (ECOG>2) and/or significant weight loss (usually defined as >10% in previous 3 months), radiotherapy for symptom palliation is recommended. Dose-fractionation schedule options include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20Gy in 5 fractions or 30Gy in 10 fractions • Single fractions of radiotherapy less than 10Gy may be appropriate in some clinical circumstances such as poor performance status or patient travel distance. • Split course radiation can also be used in select cases.
<p>Azzoli et al., 2010: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To update its recommendations on the use of chemotherapy for advanced stage non-small-cell lung cancer (NSCLC), ASCO convened an Update Committee of its Treatment of Unresectable NSCLC Guideline Expert Panel. ASCO first published a guideline on this topic in 1997¹ and updated it in 2003.² The current version covers treatment with chemotherapy and biologic agents and molecular</p>

<p>Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer [5]</p>	<p>markers for stage IV NSCLC and reviews literature published from 2002 through May 2009.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>The recommendations in this guideline were developed primarily on the basis of statistically significant improvements in overall survival (OS) documented in prospective RCTs. Treatment strategies demonstrated to improve only progression-free survival (PFS) prompted greater scrutiny regarding issues such as toxicity and quality of life.</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>2002 bis 07/2008</p> <p>GoR, LoE</p> <p>Keine Angabe in der zusammenfassenden Darstellung (vgl. Anlage 3)</p>
	<p>3. Empfehlungen</p> <p>The recommendations are designated as follows: First-line therapy recommendations begin with A, second-line recommendations with B, third-line recommendations with C, and molecular analysis recommendations with D.</p> <p>First-Line Chemotherapy</p> <p>In this summary, the term chemotherapy refers to any anticancer drug, regardless of its mechanism of action (ie, cytotoxic and biologic drugs are included).</p> <p>Recommendation A1. Evidence supports the use of chemotherapy in patients with stage IV non–small-cell lung cancer with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/Zubrod PS 0, 1, and possibly 2. (Note: Stage IV as defined by the International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project, for the seventh edition of the TNM Classification of Malignant Tumors.)</p> <p>Recommendation A2. In patients with PS 0 or 1, evidence supports using a combination of two cytotoxic drugs for firstline therapy. Platinum combinations are preferred over nonplatinum combinations because they are superior in response rate, and marginally superior in OS. Nonplatinum therapy combinations are reasonable in patients who have contraindications to platinum therapy. Recommendations A8 and A9 address whether to add bevacizumab or cetuximab to first-line cytotoxic therapy.</p> <p>Recommendation A3. Available data support use of singleagent chemotherapy in patients with a PS of 2. Data are insufficient to make a recommendation for or against using a combination of two cytotoxic drugs in patients with a PS of 2.</p> <p>Comment. PS is the most important prognostic factor for patients with stage IV NSCLC; patients with a PS of 0 to 1 live longer than patients with a PS of 2, regardless of therapy. Use of single-agent vinorelbine, docetaxel, or paclitaxel has led to improved survival in phase III comparisons versus best supportive care in patients with a PS of 0 to 2. Because of concerns about toxicity and drug tolerance, patients with stage IV NSCLC and a PS of 2 are routinely excluded from prospective trials of novel Recommendation A4. The evidence does not support the</p>

selection of a specific first-line chemotherapy drug or combination based on age alone.

Comment. Clinical trial data since the 2003 update reinforce the recommendation that age alone should not be used to select chemotherapy for patients with stage IV NSCLC. Older patients may experience more toxicity from cytotoxic chemotherapy than younger patients but may garner an equal amount of benefit. The guideline emphasizes that physiologic age and PS are more important in treatment selection.

Recommendation A5. The choice of either cisplatin or carboplatin is acceptable. Drugs that may be combined with platinum include the third-generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine. The evidence suggests that cisplatin combinations have a higher response rate than carboplatin and may improve survival when combined with third-generation agents. Carboplatin is less likely to cause nausea, nephrotoxicity, and neurotoxicity than cisplatin but more likely to cause thrombocytopenia.

Comment. Cisplatin is slightly more effective than carboplatin but also has more adverse effects. Therefore, either is acceptable, depending on the individual.

Recommendation A6. In patients with stage IV NSCLC, first-line cytotoxic chemotherapy should be stopped at disease progression or after four cycles in patients whose disease is not responding to treatment. Two-drug cytotoxic combinations should be administered for no more than six cycles. For patients who have stable disease or who respond to first-line therapy, evidence does not support the continuation of cytotoxic chemotherapy until disease progression or the initiation of a different chemotherapy before disease progression.

Comment. With the advent of drugs that improve survival for patients with progressive cancer after first-line chemotherapy (ie, second-line drugs), there is renewed interest in whether initiation of a non-cross-resistant drug immediately after completion of first-line therapy may improve survival. There have been some preliminary results on such a strategy, but until more mature data are presented showing a survival benefit, these results suggest that PFS, but not OS, may be improved either by continuing an effective chemotherapy beyond four cycles or by immediately initiating alternative chemotherapy. The improvement in PFS is tempered by an increase in adverse effects from additional cytotoxic chemotherapy. Special announcement:

The FDA approved a new indication for pemetrexed for maintenance therapy in patients with advanced NSCLC on July 2, 2009, when this guideline went to press. The data supporting this change were recently presented and were outside the scope of the comprehensive data review for this guideline. The recommendation on maintenance therapy in this guideline will be updated pending consideration of recently published relevant data.

Recommendation A7. In unselected patients, erlotinib or gefitinib should not be used in combination with cytotoxic chemotherapy as first-line therapy. In unselected patients, evidence is insufficient to recommend single-agent erlotinib or gefitinib as first-line therapy. The first-line use of gefitinib may be recommended for patients with activating *EGFR* mutations. If *EGFR* mutation status is negative or unknown, then cytotoxic chemotherapy is preferred (see Recommendation A2).

Comment. There is no current evidence that adding an epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor to cytotoxic chemotherapy as first-line treatment is beneficial. In addition, there is no current evidence that erlotinib monotherapy is beneficial in the first-line setting in unselected patients. There is evidence that first-line gefitinib monotherapy improves PFS and has less adverse events compared with carboplatin and paclitaxel in patients of Asian ethnicity who are former or light smokers or have never smoked. In a recent trial, patients with tumors with *EGFR* mutations receiving gefitinib experienced longer PFS, and those whose tumors lacked *EGFR* mutations had longer PFS with chemotherapy. The *EGFR* mutation status of most patients' tumors, however, is negative or unknown. Current evidence is insufficient to recommend the routine use of molecular markers to select systemic treatment for patients with metastatic NSCLC (Recommendation D1). In cases in which the *EGFR* mutation status is negative or unknown, cytotoxic chemotherapy is preferred.

Recommendation A8. Based on the results of one large phase III RCT, the Update Committee recommends the addition of bevacizumab, 15 mg/kg every 3 weeks, to carboplatin/ paclitaxel, except for patients with squamous cell carcinoma histologic type, brain metastases, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG PS greater than 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression.

Comment. Because of bleeding events and deaths observed in earlier clinical trials using bevacizumab for NSCLC, use of this drug was restricted in phase III testing, which informed the list of exclusion criteria in the recommendation. A recent trial suggested that there may be differences in outcomes depending on which chemotherapy regimen is combined with bevacizumab and also suggested that a lower dose of bevacizumab may be as effective as a high dose; however, OS benefit has not yet been shown from combining bevacizumab with other cytotoxic chemotherapy regimens. The duration recommendation is based on the design of RCTs of bevacizumab. The optimal duration of bevacizumab beyond chemotherapy has not yet been determined.

Recommendation A9.

On the basis of the results of one large phase III RCT, clinicians may consider the addition of cetuximab to cisplatin/ vinorelbine in first-line therapy in patients with an EGFR-positive tumor as measured by immuno- histochemistry. Cetuximab may be continued, as tolerated, until disease progression.

Comment. Eligibility for this phase III RCT required that all patients have their tumor tested for EGFR expression by immunohistochemistry and that at least one tumor cell stained positive. This trial showed a benefit in OS and response rate with the addition of cetuximab to this chemotherapy doublet. The OS benefit may not directly translate to all chemotherapy regimens. The duration recommendation is based on the design of RCTs on cetuximab. However, the optimal duration of treatment with cetuximab beyond chemotherapy is not known.

Second-Line Chemotherapy

	<p>Recommendation B1. Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate PS when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy.</p> <p>Comment. In addition to considering optimal regimen, the guideline evaluated data on schedules of administration for second-line therapy, which were available only for docetaxel. These data do not show any differences in efficacy of docetaxel based on schedule. A weekly schedule appears less toxic than a schedule of every 3 weeks, especially for hematologic toxicities.</p> <p>The data on combination biologic therapy as second-line therapy are limited to the combination of bevacizumab and erlotinib. At publication time, there were no published RCTs with positive results for OS using this combination. There are no data available on the optimal duration of second-line therapy. Phase III clinical trials of docetaxel, erlotinib, gefitinib, and pemetrexed allowed patients to continue chemotherapy, as tolerated, until disease progression.</p> <p>Recommendation B2.</p> <p>The evidence does not support the selection of a specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone.</p> <p>Comment. There is a paucity of research on people considered elderly who are receiving second-line therapy. The available evidence shows that benefits and toxicity do not differ by age.</p> <p>Third-Line Chemotherapy</p> <p>Recommendation C1.</p> <p>When disease progresses on or after second-line chemotherapy, treatment with erlotinib may be recommended as third-line therapy for patients with PS of 0 to 3 who have not received prior erlotinib or gefitinib.</p> <p>Comment. This recommendation is based on the registration trial for erlotinib (Recommendation B1). This trial included participants who had received one or two prior regimens, and an analysis of survival showed no significant difference between prior numbers of regimens.</p> <p>Recommendation C2.</p> <p>The data are not sufficient to make a recommendation for or against using a cytotoxic drug as thirdline therapy. These patients should consider experimental treatment, clinical trials, and best supportive care.</p> <p>Comment. Only a retrospective analysis was available on this issue. It found survival and response rates decreased with each subsequent regimen. Patients receiving third- and fourth fourthline cytotoxic therapy have infrequent responses, the responses are of short duration, and the toxicities are considerable.</p>
<p>Azzoli et al., 2011: American Society of Clinical</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>An American Society of Clinical Oncology (ASCO) focused update updates a single recommendation (or subset of recommendations) in advance of a regularly scheduled guideline update. This document updates one recommendation</p>

<p>Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer [6]</p>	<p>of the ASCO Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) regarding switch maintenance chemotherapy.</p> <p>2. Methodik</p> <p><i>focused update:</i></p> <p>zu <i>Azzoli et al. 2010</i></p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>bis 11/2009</p> <p>3. Empfehlungen</p> <p><i>Intervention</i></p> <p>Switch maintenance (alternative therapy administered to patients who have undergone first-line therapy for specified number of cycles [usually four to six] and experienced response or achieved stable disease).</p> <p><i>Recommendation</i></p> <p>In patients with stage IV NSCLC, first-line cytotoxic chemotherapy should be stopped at disease progression or after four cycles in patients whose disease is stable but not responding to treatment. Two-drug cytotoxic combinations should be administered for no more than six cycles. For patients with stable disease or response after four cycles, immediate treatment with an alternative, single-agent chemotherapy such as pemetrexed in patients with nonsquamous histology, docetaxel in unselected patients, or erlotinib in unselected patients may be considered. Limitations of these data are such that a break from cytotoxic chemotherapy after a fixed course is also acceptable, with initiation of secondline chemotherapy at disease progression.</p> <p>Zusammenfassung der aktualisierten Empfehlungen (2011): Vgl. <i>Anlage 3</i> dieser Synopse</p>
<p>de Marinis F et al., 2011:</p> <p>Treatment of advanced non-small-cell-lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines [16]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>AIOT (Italian Association of Thoracic Oncology) produces up-to-date, clinical practice guidelines for the management of lung cancer in Italy. Guidelines were developed by answering clinically relevant questions. Here we report only major clinical issues concerning the management of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>Here we report only eight clinical questions regarding the management of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) which have been subsequently updated for this manuscript on December 2010.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Systematische Literatursuche und formaler Konsensusprozess</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>2004 bis 2009</p> <p>LoE, GoR</p>

Table 1
Level of evidence and strength of recommendation.

Level of evidence		Strength of recommendation
Ia	Evidence from systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials	A
Ib	Evidence from at least one randomized controlled trial	
IIa	Evidence from at least one controlled study without randomization	B
IIb	Evidence from at least one other type of quasi-experimental study	
III	Evidence from observational studies	
IV	Evidence from expert committee reports or experts	C

3. Empfehlungen

Platinum-based (cisplatin or carboplatin) chemotherapy is the standard treatment for adult patients with advanced NSCLC, with good performance status (PS 0-1). Chemotherapy should be stopped at disease progression or after 4 cycles in patients who do not obtain an objective response, and continued for maximum 6 cycles in patients achieving an objective response. Treatment options are different according to tumour histotype (squamous versus non squamous).

A. Treatment options for patients with squamous tumour

Patients with advanced squamous NSCLC are eligible for firstline platinum-based doublets with a third-generation drug, with the exception of pemetrexed.

B. Treatment options for patients with non-squamous tumours

Patients with advanced non-squamous NSCLC are eligible for first-line platinum-based doublets with a third-generation drug, including pemetrexed. Bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel or cisplatin plus gemcitabine is a further option for patients considered eligible to this therapy. Carboplatin plus paclitaxel should be considered the chemotherapy backbone [or bevacizumab. (LoE IA GoR A)

3.2. Question 2, Cisplatin or carboplatin for first-line treatment?

Several randomized trials compared cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in advanced NSCLC. Those trials were Included in two meta-analyses. The one based on individual patient data showed a statistically significant increase in objective response rate with cisplatin. Difference in overall survival between the two drugs did not reach statistical significance, although carboplatin was associated with a statistically significant increase in mortality In patients with non-squamous tumours and in patients receiving third-generation regimens. As expected, cisplatin was associated with higher incidence of nausea, vomiting and renal toxicity, whilst carboplatin was associated with higher incidence of thrombocytopenia. Based on these data, cisplatin-containing third-generation regimens represent the standard treatment for patients with advanced NSCLC.

3.2.1. Recommendations

- Third-generation cisplatin-based regimens are recommended for the treatment of advanced NSCLC patients, with PS 0-1 and without major comorbidities. Where the use of cisplatin is contra-indicated third-generation

carboplatin-based regimens are a valid therapeutic option. **(LoE IA, GoR A)**

3.3.1. Recommendations

- Gefitinib is recommended as first-line therapy of patients with EGFR mutation positive NSCLC. EGFR analysis is recommended, if adequate tumour sample is available, especially in patients selected on the basis of clinical and/or pathological characteristics known to be associated with higher frequency of EGFR mutation (never or former smokers, adenocarcinoma). **(LoE IB, GoR A)**

3.4.1. Recommendations

- in patients with advanced non-squamous NSCLC who have an objective response or a stable disease after completing first-line treatment consisting of 4 cycles of platinum-based chemotherapy, not including pemetrexed, maintenance therapy with pemetrexed can be considered (if allowed by reimbursement procedures) and discussed with patients. **(LoE B, GoR A)**
- in patients with adenocarcinoma advanced NSCLC who have stable disease after completing first-line chemotherapy consisting of 4 cycles of platinum-based chemotherapy, maintenance therapy with erlotinib can be considered (if allowed by reimbursement procedures) and discussed with patients. **(LoE B, GoR A)**

3.5.1. Recommendations

- In elderly patients (older than 70 years) with advanced NSCLC, single-agent treatment with a third-generation drug is the recommended option for clinical practice. **(LoE IA, GoR A)**
- In elderly patients (older than 70 years) with advanced NSCLC and PS 0-1, without major co-morbidities and with adequate organ function, platinum-based chemotherapy with attenuated doses of cisplatin or carboplatin can be considered. **(LoE B; GoR A)**
- In elderly patients (older than 70 years), with EGFR mutation positive advanced NSCLC, gefitinib is the recommended treatment. **(LoE IA, GoR A)**

3.6.1. Recommendations

- First-line chemotherapy is recommended in patients with advanced NSCLC and ECOG PS 2 because it is associated with a significant benefit in overall survival and quality of life, compared to BSC alone. **(LoE IA, GoR A)**
- Single-agent third-generation drug is a reasonable option. Combination chemotherapy with carboplatin or low doses of cisplatin is a reasonable alternative. **(LoE 1/B, GoR B)**
- In PS 2 patients, with EGFR mutation positive advanced NSCLC, gefitinib is the recommended treatment. **(LoE IB, GoR A)**

3.7.1. Recommendations

In patients with advanced NSCLC, after failure of first-line treatment,

- single-agent treatment with docetaxel or pemetrexed (the latter limited to non-squamous tumours) is recommended. **LoE IB, GoR A**
- In patients with advanced NSCLC, progressing after first-line treatment, combination chemotherapy is not recommended. **LoE IA, GoR A**

3.8.1. Recommendations

- In patients with advanced NSCLC and EGFR mutation negative or unknown status, with progressive disease after first-line chemotherapy (docetaxel or pemetrexed in non-squamous histology) or erlotinib should be offered. There are no conclusive data to help the choice between chemotherapy and erlotinib. **(LoE IB, GoR A)**

- In patients with advanced NSCLC, with progressive disease after second-line treatment erlotinib is the drug of choice, If not administered previously, because is the only approved for use In clinical practice as third-line treatment (LoE IB, GoR A)

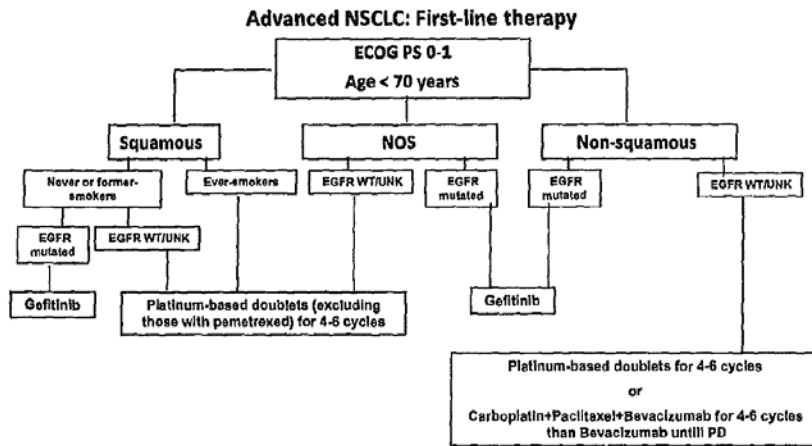


Fig. 1. Suggested algorithm for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NOS: not otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).

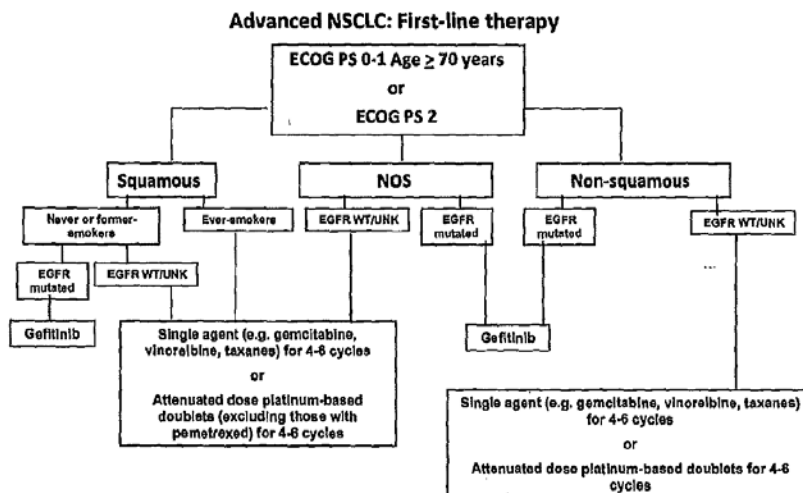
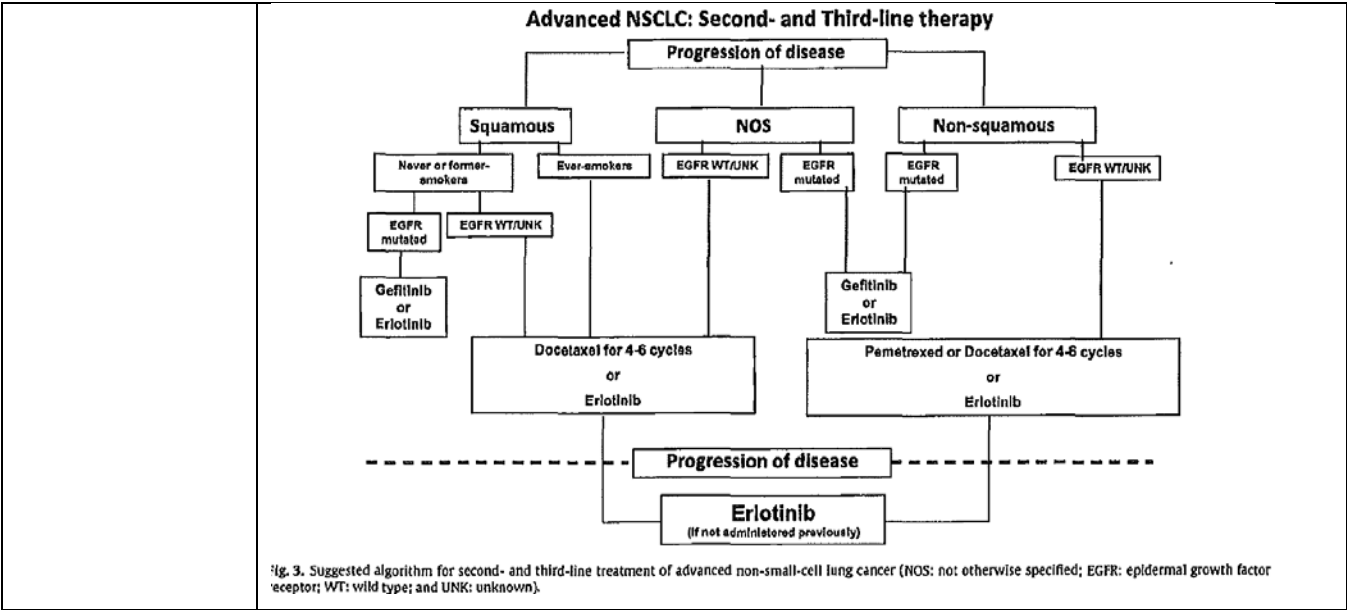


Fig. 2. Suggested algorithm for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in special patients population (ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NOS: not otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).



DGP, 2010:

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft [18]

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Leitlinie ist die Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität von Patienten mit Lungenkarzinomen durch Optimierung des Einsatzes der derzeitigen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten in einem interdisziplinären Ansatz. Außerdem soll durch die Empfehlung präventiver Maßnahmen die Häufigkeit des Lungenkarzinoms reduziert werden.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

systematische Recherche, formale Konsensusprozesse

Suchzeitraum:

bis 06/2006

Der nachfolgende Zeitraum bis zur Veröffentlichung der Leitlinie wurde hinsichtlich relevanter Publikationen von den Arbeitsgruppen beobachtet. Relevante Literatur aus diesem Zeitraum wurde dann in der Leitlinie berücksichtigt, wenn es sich um Studien mit hoher Evidenzstärke (Evidenzgrad 1–2) oder Leitlinien handelte und sich neue Aspekte ergaben.

LoE, GoR:

Tab. 1 Beziehung zwischen Evidenz- und Empfehlungsgrad (modifiziert nach Oxford Center for Evidence-based Medicine 2001 und AWMF).

Evidenz-grad	Evidenz Therapeutische Studien	Diagnostische Studien	Konsensus Modifizierende Kriterien für Empfehlungsgrad	Empfehlungsgrad	
1a	syst. Review von randomisierten kontrollierten klinischen Studien	syst. Review validierende Kohortenstudien		A starke Empfehlung	
1b	individ. randomisierte kontrollierte Studie (enges Konfidenzintervall)	validierende Kohortenstudie mit guten Referenzstandards		– ethische Aspekte – Patienten-Präferenzen – klin. Relevanz, integr. Outcome – klinisch bedeutsame Abweichung von Studiensituation	B mittelstarke Empfehlung
1c	Alle-oder-keiner-Prinzip	absolute Spezifität zum Einschluss oder absolute Sensitivität zum Ausschluss der Diagnose			
2a	systematische Review von Kohortenstudien	syst. Review von exploratorischen Kohortenstudien			
2b	individ. Kohortenstudie, randomisierte kontr. Studie geringerer Qualität	exploratorische Kohortenstudie mit guten Referenzstandards			C schwache Empfehlung
2c	Outcome-Research-Studie				
3a	syst. Review Fall-Kontroll-Studien	syst. Review von nicht-konsekutiven Studien	– Studien: Konsistenz, Effektstärke – Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen – Anwendbarkeit	D fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung	
3b	individ. Fall-Kontroll-Studie	nicht-konsekutive Studien			
4	Fallserie, Kohortenstudien und Fallkontrollstudien geringerer Qualität	Fall-Kontroll-Studie, schlechter oder nicht-unabhängiger Referenzstandard			
5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.			

Sonstige methodische Hinweise:

- Rechercheende liegt lange zurück (8 Jahre)
- LoE und GoR nicht direkt verknüpft
- Nach Prüfverfahren keine Interessenkonflikte festgestellt
- Keine Angaben zur Notwendigkeit von der Bestimmung von Markern vor Behandlung mit Gefitinib, Erlotinib
- Evidenztabelle(n) (nur online) nicht verfügbar

Empfehlungen:

Zusammenfassende Empfehlungen zur Therapie im Stadium III

- Die TNM-Stadienzusammenfassung in IIIA und IIIB unterschied technisch resektable – jedoch prognostisch ungünstige – Tumorausbreitungen im Stadium IIIA von in der Regel technisch inoperablen Erkrankungsausdehnungen (Stadium IIIB). Weiterentwicklungen in Staging, Operationstechnik und multimodalen Ansätzen haben die Grenzen dieser Einteilung für therapeutische Entscheidungen gezeigt. Eine optimale Behandlungswahl für den einzelnen Patienten erfordert vor Therapiebeginn die interdisziplinäre Diskussion und Festlegung (zumindest Beteiligung von Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie und diagnostischer Radiologie) (**Empfehlungsgrad D**).
- Die Unterscheidung von Subgruppen speziell im Stadium IIIA (N2) ist für Therapiewahl und Prognose von großer Bedeutung (**Empfehlungsgrad B**).
- Eine adjuvante Chemotherapie wird im Stadium IIIA mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendisektion empfohlen (**Empfehlungsgrad A**).
- Ein Beginn der Chemotherapie nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion wird empfohlen (**Empfehlungsgrad D**).
- In der adjuvanten Chemotherapie wird die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen empfohlen (**Empfehlungsgrad A**). In der Mehrzahl der positiven Studien wurde eine Kombination mit Vinorelbin verwendet.
- Bei Patienten mit bedeutsamer Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen wird empfohlen, die adjuvante Chemotherapie in einem interdisziplinär ausgerichteten Behandlungskontext mit entsprechender Erfahrung in der Durchführung von multimodalen Therapien durchführen zu lassen (**Empfehlungsgrad D**).

- Für Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung geprüft werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Die Bestrahlung sollte bis spätestens 4 Wochen nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie beginnen und eine Dosis von 50–60 Gy nach CT-gestützter 3-dimensionaler Bestrahlungsplanung umfassen. Komorbiditäten müssen bei diesem Vorschlag ausreichend berücksichtigt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Patienten im Stadium IIIA3 sollten präferenziell im Rahmen von Studien zur weiteren Definition des Therapiealgorithmus behandelt werden (**Empfehlungsgrad D**).
- Außerhalb von Studien können Patienten im Stadium IIIA3 und technisch resektabler Tumorausdehnung individuell mit einem Induktionsprotokoll (Induktionschemotherapie oder Induktionschemostrahlentherapie) behandelt und anschließend operiert werden (**Empfehlungsgrad B**). Grundsätzlich erfordern solche Behandlungsansätze zur sicheren Indikationsstellung vor Therapiebeginn eine interdisziplinäre Diskussion und Festlegung (zumindest Beteiligung von Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie Radioonkologie und diagnostischer Radiologie). Präoperativ soll die Indikation zur Resektion im interdisziplinären Kontext gleichermaßen überprüft werden. Die Durchführung sollte an Zentren mit entsprechender Erfahrung und hinreichendem Behandlungsvolumen erfolgen.
- In der Subgruppe T4N0/1 des Stadiums IIIB ist die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei medizinischer und funktioneller Operabilität in folgenden Fällen möglich: Karinabefall, resektabler Trachealbefall, resektabler Befall des Atrium, Infiltration der V. cava oder der Pulmonalarterie, ipsilobäre Metastase im tumortragenden Lungenlappen (**Empfehlungsgrad B**).
- Nach Operation und R0-Resektion sollte im Stadium IIIA3 bei alleiniger Induktionschemotherapie eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Bei Induktionschemostrahlentherapieprotokollen sollte nach R0-Resektion keine weitere postoperative Radiotherapie durchgeführt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Patienten im Stadium IIIA3 – insbesondere bei multiplem N2-Befall – können gleichermaßen mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie (definitive Chemo-/ Radiotherapie) behandelt werden (**Empfehlungsgrad A**).
- Patienten im Stadium IIIA4/IIIB sollten – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten (**Empfehlungsgrad A**).
- Für selektierte Patienten im Stadium IIIA4/IIIB kann im begründeten Ausnahmefall ein multimodaler Behandlungsansatz unter Integration der Operation (möglichst nur in Studien) erfolgen (**Empfehlungsgrad D**).
- Im direkten Vergleich ist bei geeigneten Patienten die simultane Radio-/Chemotherapie der sequenziellen überlegen. Bei der Patientenselektion ist auf Komorbiditätsspektrum und Allgemeinzustand zu achten (**Empfehlungsgrad A**).
- Die Sequenz von Chemotherapie gefolgt von definitiver Strahlentherapie kann im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie sowohl medianes Überleben als auch 5-Jahres-Überlebensraten signifikant verbessern (**Empfehlungsgrad B**).
- Für die sequenzielle und simultane Chemostrahlentherapie sollten cisplatinbasierte Chemotherapieprotokolle gewählt werden (Kombinationspartner bei simultaner Therapie in der Regel Etoposid oder Vincaalkaloid) (**Empfehlungsgrad B**).
- Sowohl bei der sequenziellen als auch simultanen Behandlung werden typischerweise zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie (Zyklusintervall 3–4 Wochen) appliziert (**Empfehlungsgrad B**).

- Angesichts des hohen systemischen Rezidivrisikos nach definitiver Chemotherapie kann im Einzelfall eine konsolidierende platinbasierte Kombinationschemotherapie aufgrund der im historischen Vergleich vielversprechenden Daten im Vergleichsarm einer großen randomisierten Phase-III-Studie (INT 0139) durchgeführt werden (**Empfehlungsgrad D**).
- Im Vergleich zur alleinigen simultanen Chemo-/Radiotherapie ist der Stellenwert einer zusätzlichen konsolidierenden Chemotherapie in randomisierten Studien bisher allerdings nicht gegenüber Beobachtung belegt. Die zusätzliche Konsolidierung in Form der Monotherapie mit einem Taxan nach stattgehabter Radio-/Chemotherapie führt sogar zu deutlicher **und inakzeptabler Toxizität und wird nicht empfohlen (Empfehlungsgrad A)**.
- Die Strahlentherapie sollte typischerweise eine Dosis zwischen 60 und 66 Gy bei einmal-täglicher Fraktionierung haben (**Empfehlungsgrad A**). Die Zeitdauer hängt von der Einzelfraktionierung ab und liegt typischerweise bei 6–7 Wochen (Empfehlungsgrad B). Eine Unterbrechung der Strahlentherapie sollte vermieden werden (**Empfehlungsgrad C**). [...]

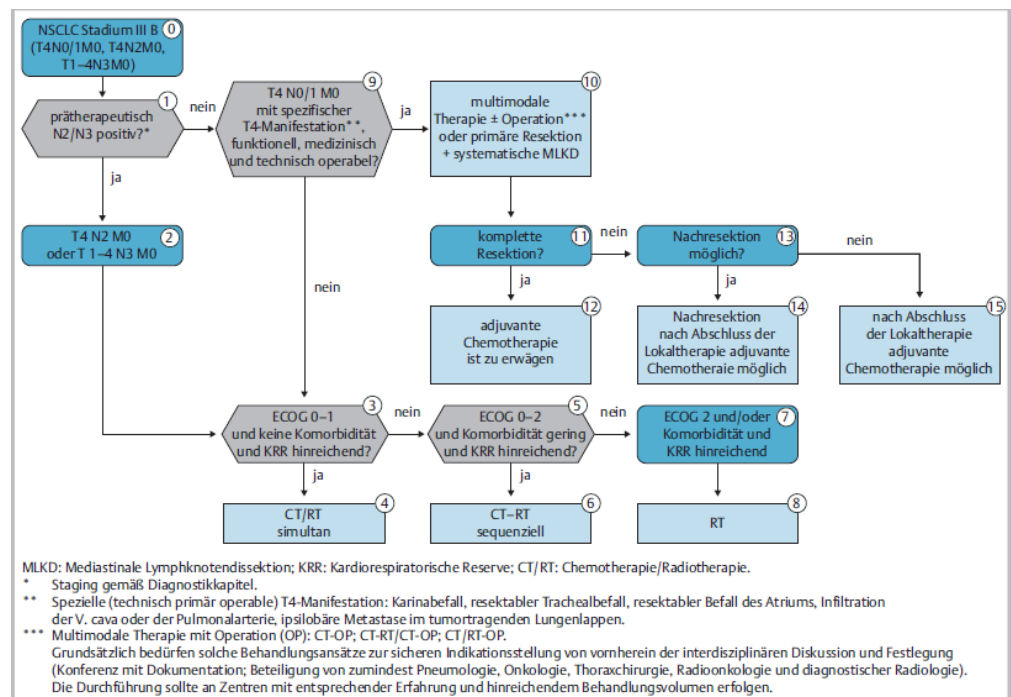


Abb. 11 Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIB.

Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)

- Die Lebenszeit von Patienten im Stadium IIIB/IV ist begrenzt (Median 8–12 Monate). Von vornherein sollte in dieser Situation ein stabiler und zuverlässiger Betreuungskontext hergestellt werden. Dafür sollte auch der unmittelbare Zugang zu einem entsprechend ausgerichteten interdisziplinären Betreuungskontext ermöglicht werden (**Empfehlungsgrad D**).
- Neben der medizinischen Behandlung sollten im Rahmen des Aufklärungsgesprächs bzw. im fortlaufenden Gesprächskontakt die Möglichkeiten zur Rehabilitation, psychoonkologischen Unterstützung, Sozialberatung bzw. Unterstützung durch Selbsthilfegruppen angesprochen werden (**Empfehlungsgrad D**).
- Im Stadium IIIB/IV sollte zunächst geprüft werden, ob eine Erkrankungsmanifestation einer zeitnahen Intervention bedarf. Diese sollte dann rasch und vor

Einleitung einer systemischen Therapie erfolgen. Der Zugang zu diesen Techniken und Verfahren muss für alle Patienten zeitnah gewährleistet sein (**Empfehlungsgrad D**).

- Bei Vorstellung in einem interdisziplinären Zentrum (Pneumologie; Radioonkologie; Thoraxchirurgie; Onkologie; diagnostische Radiologie; Ernährungsberatung und -therapie; psychologische Beratung und Betreuung; Sozialdienst; Palliativmedizin; im Bedarfsfall Tumororthopädie und Neurochirurgie) sollte eine zeitnahe Entscheidungsfindung und –umsetzung (interdisziplinäre Tumorkonferenz; Dokumentation der Therapiefestlegung) gewährleistet sein (**Empfehlungsgrad D**).

Diskussionspunkte: Für die **rezeptor- und ligandenspezifische Therapie** ist es notwendig, in Zukunft prädiktive Parameter zu entwickeln, die vorhersagen, welche Gruppen von Patienten von der Therapie am

ehesten profitieren. Ebenfalls ist eine Verbesserung der Therapieergebnisse

zum jetzigen Zeitpunkt mit den vorhandenen Substanzen am ehesten von pharmakogenomischen Ansätzen zu erwarten, die in prospektiven klinischen Studien mit standardisierten und validierten Nachweisverfahren erhoben werden sollten.

Empfehlungen

- Bei Patienten im Stadium IIIB/IV in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) sollte eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie zur Verbesserung der Überlebenszeit, der Krankheitskontrolle und der Lebensqualität durchgeführt werden (**Empfehlungsgrad A**).
- Bei relevanter Komorbidität (Herzinsuffizienz; Niereninsuffizienz) kann Carboplatin statt Cisplatin eingesetzt werden. Alternativ kann dann auch eine platinfreie Kombination mit Drittgenerationszytostatika eingesetzt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- In der Erstlinienchemotherapie sollten 4 (–6) Zyklen gegeben werden. Es gibt derzeit keine konsistenten Daten, die im Hinblick auf die Überlebenszeit in der Erstlinienbehandlung eine Erhaltungchemotherapie unterstützen (**Empfehlungsgrad B**).
- Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2) bzw. mit Kontraindikationen gegen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie im Stadium IIIB/IV können eine Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum (z. B. Vinorelbin, Gemcitabin) erhalten (**Empfehlungsgrad A**).
- Bei Patienten im Stadium IIIB/IV (ECOG 0,1) mit Nicht-Plattenepithelkarzinom führt die Behandlung mit Bevacizumab zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung der Remissionsrate und der medianen Überlebenszeit bzw. des medianen progressionsfreien Überlebens. Bei selektionierten Patienten im Stadium IIIB/IV mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) kann daher – unter Berücksichtigung der Kontraindikationen – Bevacizumab in der Erstlinienbehandlung zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie eingesetzt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Die weitere Charakterisierung von Patientensubgruppen, die am besten profitieren, ist wünschenswert (**Empfehlungsgrad D**).
- Bei Patienten > 70 Jahre kann die therapieassoziierte Toxizität und Letalität unter Bevacizumab bedeutsam sein. Daher sollte bei älteren Patienten die Indikation besonders streng unter kritischer Würdigung der Komorbidität gestellt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Auch unter einer laufenden Therapie müssen regelmäßige Kontrollen erfolgen, um eine die Lebensqualität kompromittierende Symptomatik frühzeitig zu erkennen und zu behandeln (**Empfehlungsgrad B**).

- Unter einer laufenden Therapie sollten die Kontrolluntersuchungen in der Regel in 6-wöchigen Intervallen erfolgen. Nach abgeschlossener Therapie erfolgen Kontrollen nach klinischer Erfordernis, die Kontrollintervalle liegen in der Regel bei 6–12 Wochen (**Empfehlungsgrad D**).
- Bei Patienten im Stadium IIIB/IV führt die Behandlung mit Cetuximab zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Remissionsrate und der medianen Überlebenszeit. Bei Patienten im Stadium IIIB/IV kann Cetuximab in der Erstlinienbehandlung zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie eingesetzt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Die weitere Charakterisierung von Patientensubgruppen, die am besten profitieren, sollte erfolgen (**Empfehlungsgrad D**). Zum Zeitpunkt der Publikation der Leitlinie ist Cetuximab nicht zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen.
- Bei Patienten mit aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors (insbesondere del. 19; exon 21 L858R) ist Gefitinib im Hinblick auf Remissionsrate und progressionsfreies Überleben in der Erstlinienbehandlung einer Chemotherapie signifikant überlegen (**Empfehlungsgrad B**). Gefitinib ist daraufhin bei positivem Mutationsstatus des EGF-Rezeptors in allen Therapielinien als eine mögliche Behandlungsoption zugelassen worden. In der zulassungsrelevanten Studie erfolgte die Analyse des Mutationsstatus bei Patienten mit einem Adenokarzinom und minimalem Nikotinkonsum (94 % Nieraucher).

Systemtherapie (Zweitlinie und weitere)

Konventionelle Chemotherapie

Bei Erkrankungsprogression nach stattgehabter primärer Chemotherapie

kann im Stadium IIIB/IV eine erneute Chemotherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder eine Behandlung mit dem EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib eingeleitet werden. Für Docetaxel (ECOG 2, 24 % der Patienten; platinbasierte Vortherapie, 100%) wurde im Vergleich zu BSC eine signifikante Verbesserung der medianen Überlebenszeit gezeigt. In einer weiteren Studie mit Non-Inferiority-Design wurde im Vergleich zwischen

Docetaxel und Pemetrexed (ECOG 2, 12% der Patienten; platinbasierte Vortherapie, 91%) Äquieffektivität für Ansprechen und Überleben bei signifikant günstigerem Toxizitätsprofil für Pemetrexed gezeigt.

Die Remissionsraten in diesen Studien liegen in der Größenordnung

von 5,8% bis 9,1 %. Dennoch findet sich im Vergleich zu BSC eine signifikante Verbesserung der medianen Überlebenszeit und bestimmter Parameter der Lebensqualität (Schmerz, Husten, Dyspnoe) (**Evidenzgrad 1b**).

In einer weiteren Phase-III-Studie wurde Docetaxel gegen Vinorelbin

oder Ifosfamid in der Zweitlinie überprüft. Es konnte kein signifikanter Unterschied im primären Studienziel (mediane Überlebenszeit) gezeigt werden, jedoch fanden sich signifikante Unterschiede in den sekundären Studienzielen (1-Jahres-Überleben und progressionsfreies Überleben).

In einer Metaanalyse, die 865 Patienten einschloss, konnte gezeigt werden, dass Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen gegenüber einer wöchentlichen Applikation mit 33–36 mg/m² hinsichtlich Überleben und progressionsfreiem Überleben äquieffektiv ist. Die wöchentliche Applikation von Docetaxel weist gegenüber der 3-wöchentlichen signifikante Vorteile hinsichtlich der hämatologischen Toxizitäten (Granulozytopenie und febrile Granulozytopenie) auf (**Evidenzgrad 1b**).

In zwei weiteren Studien wurden Topotecan und Vinflunin im Vergleich zu Docetaxel (Non-Inferiority-Design) untersucht. Für Topotecan 2,3 mg/m² (oral) d1–

5 alle 3 Wochen konnte Äquieffektivität gegenüber Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen hinsichtlich des 1-Jahres-Überlebens (25,1 vs 28,7 %; HR = 1,23, CI 1,06–1,44) sowie der Zeit bis zur Tumorprogression (11 vs. 13 Wo, p = 0,02, HR = 1,2; CI 1,02–1,39) gezeigt werden. Gleichermaßen

wurde für Vinflunin (320 mg/m²) Äquieffektivität gegenüber Docetaxel für das primäre Studienziel (progressionsfreies Überleben 2,3 vs. 2, 3 Monate) und die sekundären Studienziele gezeigt werden. In beiden Studien liegen keine Subgruppenanalysen für PS 2-Patienten vor. Für beide Substanzen ist allerdings bisher keine formale Zulassung erteilt worden.

Stellenwert rezeptor- bzw. ligandenspezifischer Therapieansätze

In einer randomisierten Studie (Non-Inferiority-Design) wurde für Gefitinib Äquivalenz im Vergleich zu Docetaxel gezeigt (Hazard Ratio Gesamtüberleben). Im Hinblick auf die Lebensqualität war die Behandlung mit Gefitinib günstiger. Die ergänzenden Daten der I-PASS-Studie haben zur Zulassung von Gefitinib bei Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGF-Rezeptor-Mutation (insbesondere del. 19; exon 21 L858R) in allen Therapielinien geführt. In einer randomisierten Studie wurde für Erlotinib im Vergleich zu BSC (ECOG 2, 25%; ECOG 3, 9%; platinbasierte Vortherapie, 92%; ≥ 2 Vortherapien, 50%) eine signifikante Verbesserung der

medianen Überlebenszeit gezeigt.

Prädiktoren für Ansprechen auf Erlotinib, die in einer multivariaten Analyse definiert wurden, waren Nieraucherstatus, d. h. < 100 Zigaretten lebenslang (p < 0,001), Adenokarzinom (p = 0,01) und EGFR Expression (p = 0,03). Die Expression von EGFR hatte keinen Einfluss hinsichtlich progressionsfreiem Überleben und Überleben.

Empfehlungen

- Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie wird die Durchführung einer Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten empfohlen (**Empfehlungsgrad A**). Trotz niedriger Ansprechraten kann eine Verlängerung des Überlebens und eine Verbesserung tumorbedingter Symptome erreicht werden. In Phase-III-Studien sind mit entsprechender Evidenz geprüft: Docetaxel, Pemetrexed, Topotecan, Vinflunin, Gefitinib und Erlotinib. Zugelassen für die Behandlung sind allerdings nur: Docetaxel, Pemetrexed (Nicht-Plattenepithelkarzinome) und Erlotinib.
- Gefitinib ist bei aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors (insbesondere del. 19; exon 21 L858R) in allen Therapielinien, auch in der Zweitlinientherapie, zur Behandlung zugelassen (**Empfehlungsgrad B**). In der zulassungsrelevanten Studie erfolgte die Analyse des Mutationsstatus bei Patienten mit einem Adenokarzinom und minimalem Nikotinkonsum (94% Nieraucher).
- Bei Patienten, die nach einer Zweitlinientherapie progredient sind, kann eine Drittlinientherapie durchgeführt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Bei Patienten mit längerfristigem Krankheitsverlauf kann bei entsprechender klinischer Situation und akzeptablem Risikoprofil zur Symptomenkontrolle eine weitere Antitumorthherapie auch nach der Drittlinienbehandlung eingesetzt werden (**Empfehlungsgrad D**).

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>NICE technology appraisal guidance, 2013:</p> <p>Crizotinib for previously treated non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene [53]</p>	<p>Guidance</p> <p>1.1 Crizotinib is not recommended within its marketing authorisation, that is, for treating adults with previously treated anaplastic-lymphoma-kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer</p> <p>1.2 People currently receiving crizotinib that is not recommended according to 1.1 should be able to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop</p>
<p>Semlitsch T et al., 2013:</p> <p>Crizotinib (Xalkori®) for the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [68]</p>	<p>Current treatment</p> <p>As second line therapy the following treatments are recommended:</p> <ul style="list-style-type: none"> • single agent chemotherapy (docetaxel or PEM) • targeted agent therapy (e.g. erlotinib) • a platinum based combination therapy for patients with EGFR mutation and progressive disease after tyrosine kinase inhibitor treatment (e.g. erlotinib) <p>For ALK-positive NSCLC patients the targeted agent crizotinib is the currently recommended treatment option as first or second line therapy. Chemotherapy is an appropriate option for these patients with disease progression on crizotinib. As patients with the ALK fusion oncogene do not appear to respond to EGFR tyrosine kinase inhibitors, erlotinib therapy is not recommended.</p>
<p>Scottish Medicines Consortium (SMC), 2013:</p> <p>Crizotinib (Xalkori) - treatment of adults with previously treated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [67]</p>	<p>crizotinib (Xalkori®) is accepted for use within NHS Scotland.</p> <p>Indication under review: treatment of adults with previously treated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>In a phase III clinical study in patients with previously treated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced NSCLC, crizotinib significantly increased progression-free survival compared with standard chemotherapy.</p> <p>This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of crizotinib. This SMC advice is contingent upon the continuing availability of the patient access scheme in NHS Scotland or a list price that is equivalent or lower.</p>
<p>Breuer J et al., 2013:</p> <p>Afatinib (Giotrif®) for the treatment of EGFR TKI-naïve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with</p>	<p>Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft</p> <p>Afatinib (Giotrif®) as monotherapy is indicated for the treatment of EGFR TKI-naïve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutations.</p> <p>Current treatment</p>

<p>activating EGFR mutation(s) [8]</p>	<p>Modalities for the treatment of NSCLC which are generally used are surgery, radiation therapy, chemotherapy and targeted therapy. Depending on disease status, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status and prognostic factors, these treatments can be used either alone or in combination [12].</p> <p>First-line therapy of advanced NSCLC depends on a number of factors, such as tumour stage, histo-pathological subtype and performance status. Current treatment options for the first-line therapy of patients with advanced or metastatic lung cancer are:</p> <p>double-agent chemotherapy regimen based on a platinum compound (cisplatin, carboplatin) in addition to one out of numerous other substances (paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine or docetaxel and pemetrexed)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> other chemotherapy regimens: due to the toxicity of platinum-based regimens, other drug combinations can be used (gemcitabine + docetaxel/paclitaxel/vinorelbine/pemetrexed, paclitaxel + vinorelbine) <input type="checkbox"/> single-agent chemotherapy as first-line treatment may be used for elderly patients <input type="checkbox"/> targeted therapies: EGFR inhibitors (erlotinib, gefitinib), monoclonal antibodies (bevacizumab) <input type="checkbox"/> a combined modality approach [10, 12, 15]. <p>If patients are EGFR mutational status positive, EGFR-TK inhibitors (e.g. erlotinib, gefitinib) are increasingly used as standard first-line therapy, whereas patients with either unknown EGFR status or without EGFR mutation receive chemotherapy doublets, either alone or in combination with a monoclonal antibody (bevacizumab). If patients with driver mutations have initially been treated with chemotherapy, targeted therapy with a specific inhibitor is indicated after progression on the initial chemotherapy regimen either alone or in combination with chemotherapy [15, 16].</p> <p>[10] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer (V 2.2013). 2013 [24.09.2013]; Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.</p> <p>[12] Lilenbaum R. Overview of the treatment of advanced non-small cell lung cancer. 2013 [26.09.2013]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer?detect-edLanguage=en&source=search_result&search=therapy+nsclc&selected-Title=3~150&provider=noProvider.</p> <p>[15] Lilenbaum R. Systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer with an activating mutation in the epidermal growth factor receptor. 2013 [26.09.2013]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer-with-an-activating-mutation-in-the-epidermal-growth-factor-receptor?detect-edLanguage=en&source=search_result&search=first+line+therapy+nsclc&selected-Title=8~150&provider=noProvider.</p> <p>[17] Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng JF, Lu S, Huang Y, et al. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(15).</p>
<p>NICE, 2014: Afatinib for treating epidermal growth factor receptor</p>	<p>Guidance Afatinib is recommended as an option, within its marketing authorisation, for treating adults with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer only if:</p>

<p>mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer, TA 310 [48]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • the tumour tests positive for the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR-TK) mutation and • the person has not previously had an EGFR-TK inhibitor and • the manufacturer provides afatinib with the discount agreed in the patient access scheme. <p>Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutationpositive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer</p> <p>The Appraisal Committee considered evidence submitted by the manufacturer of afatinib and a review of this submission by the Evidence Review Group.</p> <p>Because there was no head-to-head randomised controlled trial comparing the effectiveness of afatinib with erlotinib or gefitinib for progression-free survival or overall survival, the manufacturer presented a mixed treatment comparison. This was based on a previous mixed treatment comparison conducted for Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-smallcell lung cancer (NICE technology appraisal guidance 192), which was adapted to include data on the effectiveness of afatinib based on the LUXLung 3 and 6 studies and erlotinib. The studies used to populate the mixed treatment comparison were identified through systematic review. The manufacturer identified 20 randomised controlled trials, 4 of which included gefitinib (first SIGNAL trial, IPASS trial, Mitsudomi 2010, Maemondo 2010) and 1 that included erlotinib (EURTAC trial).</p> <p>Clinical effectiveness</p> <p>The Committee discussed current clinical practice for treating EGFR mutationpositive locally advanced or metastatic NSCLC. The clinical specialists highlighted that the standard first choice of treatment for NSCLC with EGFR positive tyrosine kinase mutations was a tyrosine kinase inhibitor, which is in line with Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer (NICE technology appraisal guidance 258) and Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NICE technology appraisal guidance 192). The Committee was also aware of evidence presented in the manufacturer's submission which stated that 99% of eligible patients receive either erlotinib or gefitinib as a first-line treatment. The Committee concluded that treatment with erlotinib and gefitinib is standard practice for most people presenting with EGFR mutation-positive locally advanced or metastatic NSCLC.</p> <p>Conclusion:</p> <p>The Committee concluded that on balance afatinib is likely to have similar clinical efficacy to erlotinib and gefitinib.</p>
<p>NICE, 2012:</p> <p>Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic</p>	<p>The manufacturer's submission</p> <p>The manufacturer's submission focussed on a comparison of erlotinib with gefitinib for first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive NSCLC. The manufacturer's submission did not include</p>

<p>EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer, TA 258 [50]</p>	<p>pemetrexed plus cisplatin or carboplatin as a comparator because of the declining use in clinical practice of this combination for first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive NSCLC and the absence of suitable data for comparison in this population.</p> <p>Guidance</p> <p>Erlotinib is recommended as an option for the first-line treatment of people with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) if:</p> <ul style="list-style-type: none"> • they test positive for the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR TK) mutation and • the manufacturer provides erlotinib at the discounted price agreed under the patient access scheme (as revised in 2012).
<p>NICE, 2010: Pemetrexed for the maintenance treatment of non-small-cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance 190 [51]</p>	<p>The manufacturer's submission</p> <p>The manufacturer's submission contained evidence on the clinical effectiveness of pemetrexed maintenance therapy compared with best supportive care. The manufacturer stated that pemetrexed is the only chemotherapy currently licensed for the maintenance treatment of non-small-cell lung cancer in the UK and worldwide. Therefore, the comparator used in the clinical trial was placebo plus best supportive care.</p> <p>Guidance</p> <p>People who have received pemetrexed in combination with cisplatin as first-line chemotherapy cannot receive pemetrexed maintenance treatment.</p> <p>Pemetrexed is recommended as an option for the maintenance treatment of people with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology if disease has not progressed immediately following platinum-based chemotherapy in combination with gemcitabine, paclitaxel or docetaxel.</p>
<p>NICE, 2009: Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer [49]</p>	<p>The manufacturer's submission</p> <p>In the submission the manufacturer compared pemetrexed plus cisplatin (pemetrexed/cisplatin) with gemcitabine plus cisplatin (gemcitabine/cisplatin). The manufacturer justified this choice of comparator with marketing data that suggest gemcitabine plus a platinum drug accounts for 80% of first-line NSCLC treatment, and the fact that according to a meta-analysis and clinical opinion cisplatin is the preferred platinum drug. The manufacturer identified gemcitabine plus carboplatin (gemcitabine/carboplatin) and docetaxel plus cisplatin (docetaxel/cisplatin) as additional comparators. The manufacturer stated that carboplatin is still commonly used in the UK because patients do not need the same hydration that is necessary with cisplatin. It also stated that docetaxel is used occasionally because it requires fewer infusions than gemcitabine.</p> <p>Guidance</p> <p>1.1 Pemetrexed in combination with cisplatin is recommended as an option for the first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) only if the histology of the tumour has been confirmed as adenocarcinoma or large-cell carcinoma.</p>

	1.2 People who are currently being treated with pemetrexed for NSCLC but who do not meet the criteria in 1.1 should have the option to continue their therapy until they and their clinicians consider it appropriate to stop.
<p>NICE, 2012: Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer, TA 192 [52]</p>	<p>The manufacturer's submission</p> <p>The manufacturer's decision problem compared gefitinib with gemcitabine and carboplatin, paclitaxel and carboplatin, vinorelbine and cisplatin, and gemcitabine and cisplatin. The decision problem defined the population as patients with locally advanced or metastatic NSCLC who are previously untreated and who test positive for an EGFR-TK mutation (EGFR-TK mutation-positive patients). Outcomes were defined as overall survival, progression-free survival, objective tumour response rates, health-related quality of life and adverse events associated with treatment. In the economic evaluation the incremental cost per quality-adjusted life year (QALY) gained was presented. A lifetime horizon was used, and costs were considered from the perspective of the NHS and personal social services (PSS).</p> <p>Guidance</p> <p>Gefitinib is recommended as an option for the first-line treatment of people with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) if: they test positive for the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR TK) mutation and the manufacturer provides gefitinib at the fixed price agreed under the patient access scheme.</p>

Primärstudien

Da ausreichend Information aus aggregierter Evidenz vorliegt, wurde eine Suche nach Primärliteratur nicht durchgeführt.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews) am 21.07.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees
#2	((non next small) or nonsmall) next cell next lung:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or sarcoma* or cancer*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	#2 and #3
#5	nsclc*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	#1 or #4 or #5
#7	#1 or #4 or #5 Publication Year from 2009 to 2014

Cochrane Library (Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 21.07.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees
#2	((non next small) or nonsmall) next cell next lung:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or sarcoma* or cancer*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	#2 and #3
#5	nsclc*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	advanced or metastas* or metastat* or recurren* or ((3rd or third or 2nd or second) and line) or (stage next III*) or (stage next IV):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#7	(#4 or #5) and #6
#8	#1 or #7
#9	#1 or #7 Publication Year from 2009 to 2014

MEDLINE (PubMed) am 21.07.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	carcinoma, non small cell lung[MeSH Terms]
#2	(((((non[Title/Abstract] AND small[Title/Abstract])) OR nonsmall[Title/Abstract])) AND cell[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract]
#3	(((((tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])
#4	(#2) AND #3
#5	nsclc*[Title/Abstract]
#6	(#4) OR #5
#7	(((((advanced[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract] OR recurren*[Title/Abstract])) OR

Suchschritt	Suchfrage
	(((((3rd[Title/Abstract]) OR third[Title/Abstract]) OR 2nd[Title/Abstract]) OR second[Title/Abstract])) AND line[Title/Abstract]) OR ((stage III*[Title/Abstract]) OR stage IV[Title/Abstract])
#8	(#6) AND #7
#9	(#1) OR #8
#10	(#9) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
#11	(#9) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR re-search*[Title/Abstract]))) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
#12	(#10) OR #11
#13	(#12) AND ("2009/07/01"[PDAT] : "2014/07/21"[PDAT])

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 21.07.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	carcinoma, non small cell lung[MeSH Terms]
#2	(((((non[Title/Abstract]) AND small[Title/Abstract])) OR nonsmall[Title/Abstract])) AND cell[Title/Abstract] AND lung[Title/Abstract]
#3	(((((tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR sarcoma*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract]))
#4	(#2) AND #3
#5	nsclc*[Title/Abstract]
#6	((#1) OR #4) OR #5
#7	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title])
#8	(#6) AND #7
#9	(#8) AND ("2009/07/01"[PDAT] : "2014/07/21"[PDAT])

Anlage 1: Levels of Evidence and Grades of Recommendation, aus: SIGN 2014

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS

LEVELS OF EVIDENCE

1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	High quality systematic reviews of case control or cohort studies
2 ⁺⁺	High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

GRADES OF RECOMMENDATION

Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.

A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ⁺⁺ , and directly applicable to the target population; <i>or</i> A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 ⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1 ⁺⁺ or 1 ⁺
C	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺⁺
D	Evidence level 3 or 4; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺

GOOD PRACTICE POINTS

✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group
---	---

Anlage 2: Standard Treatment Options for NSCLC aus: National Cancer Institut 2014

Table 11. Standard Treatment Options for NSCLC

[Enlarge](#)

Stage (TNM Staging Criteria)		Standard Treatment Options
Occult NSCLC		Surgery
Stage 0 NSCLC		Surgery
		Endobronchial therapies
Stages IA and IB NSCLC		Surgery
		Radiation therapy
Stages IIA and IIB NSCLC		Surgery
		Neoadjuvant chemotherapy
		Adjuvant chemotherapy
		Radiation therapy
Stage IIIA NSCLC	Resected or resectable disease	Surgery
		Neoadjuvant therapy
		Adjuvant therapy
	Unresectable disease	Radiation therapy
		Chemoradiation therapy
	Superior sulcus tumors	Radiation therapy alone
		Radiation therapy and surgery
		Concurrent chemotherapy with radiation therapy and surgery
		Surgery alone (for selected patients)
	Tumors that invade the chest wall	Surgery
		Surgery and radiation therapy
		Radiation therapy alone
Chemotherapy combined with radiation therapy and/or surgery		
Stage IIIB NSCLC		Sequential or concurrent chemotherapy and radiation therapy
		Chemotherapy followed by surgery (for selected patients)
		Radiation therapy alone
Stage IV NSCLC		Cytotoxic combination chemotherapy (first line)
		Combination chemotherapy with bevacizumab or cetuximab
		EGFR tyrosine kinase inhibitors (first line)
		EML4-ALK inhibitors in patients with EML-ALK translocations

Stage (TNM Staging Criteria)	Standard Treatment Options
	<u>Maintenance therapy following first-line chemotherapy</u>
	<u>Endobronchial laser therapy and/or brachytherapy (for obstructing lesions)</u>
	<u>External-beam radiation therapy (primarily for palliation of local symptomatic tumor growth)</u>
Recurrent NSCLC	<u>Radiation therapy (for palliation)</u>
	<u>Chemotherapy or kinase inhibitors alone</u>
	<u>EGFR inhibitors in patients with/without EGFR mutations</u>
	<u>EML4-ALK inhibitors in patients with EML-ALK translocations</u>
	<u>Surgical resection of isolated cerebral metastasis (for highly selected patients)</u>
	<u>Laser therapy or interstitial radiation therapy (for endobronchial lesions)</u>
	<u>Stereotactic radiation surgery (for highly selected patients)</u>

Anlage 3: Summary of Recommendations aus: *Azzoli et. al 2011*

Table 1. Summary of Recommendations	
Recommendation	Summary
A. First-line chemotherapy	
A1	Evidence supports use of chemotherapy in patients with stage IV* NSCLC with ECOG/Zubrod performance status of 0, 1, possibly 2
A2	In patients with performance status of 0 or 1, evidence supports using combination of two cytotoxic drugs for first-line therapy; platinum combinations are preferred over nonplatinum combinations because they are superior in response rate and marginally superior in OS; nonplatinum therapy combinations are reasonable in patients who have contraindications to platinum therapy; recommendations A8 and A9 address whether to add bevacizumab or cetuximab to first-line cytotoxic therapy
A3	Available data support use of single-agent chemotherapy in patients with performance status of 2; data are insufficient to make recommendation for or against using combination of two cytotoxic drugs in patients with performance status of 2
A4	Evidence does not support selection of specific first-line chemotherapy drug or combination based on age alone
A5	Choice of either cisplatin or carboplatin is acceptable; drugs that may be combined with platinum include third-generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine; evidence suggests cisplatin combinations result in higher response rates than carboplatin and may improve survival when combined with third-generation agents; carboplatin is less likely to cause nausea, nephrotoxicity, and neurotoxicity than cisplatin but more likely to cause thrombocytopenia
A6	In patients with stage IV NSCLC, first-line cytotoxic chemotherapy should be stopped at disease progression or after four cycles in patients whose disease is stable but not responding to treatment ; two-drug cytotoxic combinations should be administered for no more than six cycles; for patients with stable disease or response after four cycles, immediate treatment with alternative, single-agent chemotherapy such as pemetrexed in patients with nonsquamous histology, docetaxel in unselected patients, or erlotinib in unselected patients may be considered; limitations of this data are such that break from cytotoxic chemotherapy after fixed course is also acceptable, with initiation of second-line chemotherapy at disease progression
A7	In unselected patients, erlotinib or gefitinib should not be used in combination with cytotoxic chemotherapy as first-line therapy; in unselected patients, evidence is insufficient to recommend single-agent erlotinib or gefitinib as first-line therapy; first-line use of gefitinib may be recommended for patients with activating <i>EGFR</i> mutations; if <i>EGFR</i> mutation status is negative or unknown, cytotoxic chemotherapy is preferred (see A2)
A8	On basis of results of one large phase III RCT, update committee recommends addition of bevacizumab (15 mg/kg every 3 weeks) to carboplatin/paclitaxel, except for patients with squamous cell carcinoma histologic type, brain metastases, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG performance status > 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension; bevacizumab may be continued as tolerated until disease progression
A9	On basis of results of one large phase III RCT, clinicians may consider addition of cetuximab to cisplatin/vinorelbine in first-line therapy in patients with <i>EGFR</i> -positive tumor as measured by immunohistochemistry; cetuximab may be continued as tolerated until disease progression
B. Second-line chemotherapy	
B1	Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when disease has progressed during or after first-line platinum-based therapy
B2	Evidence does not support selection of specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone
C. Third-line chemotherapy	
C1	When disease progresses on or after second-line chemotherapy, treatment with erlotinib may be recommended as third-line therapy for patients with performance status of 0 to 3 who have not received prior erlotinib or gefitinib
C2	Data are not sufficient to make recommendation for or against using cytotoxic drug as third-line therapy; these patients should consider experimental treatment, clinical trials, and best supportive care
D. Molecular analysis	
D1	Evidence is insufficient to recommend routine use of molecular markers† to select systemic treatment in patients with metastatic NSCLC
D2	To obtain tissue for more accurate histologic classification or investigational purposes, update committee supports reasonable efforts to obtain more tissue than that contained in routine cytology specimen
<p>NOTE. Bold font indicates 2011 focused update changes. Abbreviations: ASCO, American Society of Clinical Oncology; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; <i>EGFR</i>, epidermal growth factor receptor; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; RCT, randomized clinical trial; TKI, tyrosine kinase inhibitor. *As defined by the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project, for the 7th edition of the TNM Classification of Malignant tumors.^{10a} †In April 2011, ASCO issued a Provisional Clinical Opinion regarding <i>EGFR</i> testing; it will be incorporated into future updates of NSCLC guideline: On the basis of the results of five phase III RCTs, patients with NSCLC who are being considered for first-line therapy with an <i>EGFR</i> TKI (patients who have not previously received chemotherapy or an <i>EGFR</i> TKI) should have their tumor tested for <i>EGFR</i> mutations to determine whether an <i>EGFR</i> TKI or chemotherapy is appropriate first-line therapy (http://www.asco.org/pco/egfr).</p>	

Literatur

Literatur

1. **Al-Saleh K, Quinton C, Ellis PM.** Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis. *Curr Oncol* 2012; 19 (1): e9-e15.
2. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Non-small cell lung cancer - stage III. Calgary, Alb (CAN): Alberta Health Service (AHS) 2012; <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lu003-nlscs-stage3.pdf>, Zugriff am 08.09.2014.
3. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Non-small cell lung cancer stage IV, Stand: November 2013. Edmonton (CAN): Alberta Health Services 2013; <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf>, Zugriff am 22.07.2014.
4. **Azim HA, Jr., Elattar I, Loberiza FR, Jr., Azim H, Mok T, Ganti AK.** Third generation triplet cytotoxic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic overview. *Lung Cancer* 2009; 64 (2): 194-8.
5. **Azzoli CG, Giaccone G, Temin S.** American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract* 2010; 6 (1): 39-43.
6. **Azzoli CG, Temin S, Aliff T, Baker S Jr, Brahmer J, Johnson DH, Laskin JL, Masters G, Milton D, Nordquist L, Pao W, Pfister DG, Piantadosi S, Schiller JH, Smith R, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Giaccone G.** 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (28): 3825-31.
7. **Botrel TE, Clark O, Clark L, Paladini L, Faleiros E, Pegoretti B.** Efficacy of bevacizumab (Bev) plus chemotherapy (CT) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2011; 74 (1): 89-97.
8. **Breuer J, Nachtnebel A.** Afatinib (Giotrif®) for the treatment of EGFR TKI-naïve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutation(s). Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA) 2013;
9. **Bria E, Milella M, Cuppone F, Novello S, Ceribelli A, Vaccaro V, Sperduti I, Gelibter A, Scagliotti GV, Cognetti F, Giannarelli D.** Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22 (10): 2277-85.
10. **Brodowicz T, Ciuleanu T, Crawford J, Filipits M, Fischer JR, Georgoulas V, Gridelli C, Hirsch FR, Jassem J, Kosmidis P, Krzakowski M, Manegold C, Pujol JL, Stahel R, Thatcher N, Vansteenkiste J, Minichsdorfer C, Zochbauer-Muller S, Pirker R, Zielinski CC.** Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2012; 23 (5): 1223-9.
11. **Brown T, Pilkington G, Bagust A, Boland A, Oyee J, Tudur-Smith C, Blundell M, Lai M, Martin SC, Greenhalgh J, Dundar Y, Dickson R.** Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013; 17 (31): 1-278.
12. **Cancer Care Ontario.** Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung

Cancer: A Clinical Practice Guideline, Stand: Mai 2014. Toronto: Cancer Care Ontario, 2014
<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34353>, Zugriff am 22.7.2014.

13. **Chen P, Wang L, Liu B, Zhang HZ, Liu HC, Zou Z.** EGFR-targeted therapies combined with chemotherapy for treating advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67 (3): 235-43.
14. **Chen X, Liu Y, Roe OD, Qian Y, Guo R, Zhu L, Yin Y, Shu Y.** Gefitinib or erlotinib as maintenance therapy in patients with advanced stage non-small cell lung cancer: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8 (3): e59314.
15. **de Castria TB, da Silva Edina MK, Gois Aecio FT, Riera R.** Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (8): CD009256.
16. **de Marinis F., Rossi A, Di MM, Ricciardi S, Gridelli C.** Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. *Lung Cancer* 2011; 73 (1): 1-10.
17. **Des Guetz G., Uzzan B, Nicolas P, Valeyre D, Sebbane G, Morere JF.** Comparison of the efficacy and safety of single-agent and doublet chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer in the elderly: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;
18. **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft.** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie (AWMF Leitlinien-Register Nr.020-007). *Pneumologie* 2010; 64 (Supplement 2): e1-e164. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007_S3_Praevention_Diagnostik_Therapie_und_Nachsorge_des_Lungenkarzinoms_lang_02-2010_02-2015.pdf, Zugriff am 08..09.2014.
19. **Di Maio M., Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachers FM, Gebbia V, Smit EF, Morabito A, Gallo C, Perrone F, Gridelli C.** Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (11): 1836-43.
20. **Ganguli A, Wiegand P, Gao X, Carter JA, Botteman MF, Ray S.** The impact of second-line agents on patients' health-related quality of life in the treatment for non-small cell lung cancer: a systematic review. *Qual Life Res* 2013; 22 (5): 1015-26.
21. **Gao G, Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q.** A meta-analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 65 (3): 339-44.
22. **Gao H, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H, Aziz F, Wang D, Zhang T.** Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of randomized trials. *Anticancer Drugs* 2011; 22 (9): 842-52.
23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. Berlin (Ger): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1983/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_BAnz.pdf, Zugriff am 22.7.2014.
24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI-Off-Label-Use Teil A Ziffer III. Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie, Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers, Juli 2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2895/2014-07-17_AM-RL-VI_Carboplatin-haltige%20AM_TrG.pdf, Zugriff am 22.07.2014.

25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib, Mai 2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf, Zugriff am 22.07.2014.
26. **Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib, vom 2. Mai 2013. Berlin (Ger): G-BA, 2013 http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1704/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_BAnz.pdf, Zugriff am 17.07.2013.
27. **Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, Ung YC, Evans WK.** First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. J Thorac Oncol 2010; 5 (2): 260-74.
28. **Grossi F, Aita M, Defferrari C, Rosetti F, Brianti A, Fasola G, Vinante O, Pronzato P, Pappagallo G.** Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach. Oncologist 2009; 14 (5): 497-510.
29. **Haaland B, Tan PS, de CG, Jr., Lopes G.** Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. J Thorac Oncol 2014; 9 (6): 805-11.
30. **Health Technology Assessment.** Clinical and cost effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2011; <http://www.hta.ac.uk/2238>, Zugriff am 22.08.2014.
31. **Ibrahim EM.** Frontline gefitinib in advanced non-small cell lung cancer: Meta-analysis of published randomized trials. Ann Thorac Med 2010; 5 (3): 153-60.
32. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** [A13-13] Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib), Stand: April 2013, IQWiG-Berichte Nr. 162. Köln: IQWiG, 2013 https://www.iqwig.de/download/A13-13_Addendum-zum-Auftrag-A12-15_Crizotinib.pdf, Zugriff am 22.07.2014.
33. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Crizotinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung [A12-15]). Köln (GER): IQWiG 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_15_crizotinib_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3048.html, Zugriff am 22.07.2014.
34. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-41, Version 1.0, Stand: Februar 2014). Köln (GER): IQWiG 2014; (IQWiG-Berichte Nr. 206): https://www.iqwig.de/download/A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 22.07.2014.
35. **Jiang J, Huang L, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q.** Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Oncol 2011; 50 (4): 582-8.
36. **Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q.** Non-platinum doublets were as effective as platinum-based doublets for chemotherapy-naive advanced non-small-cell lung cancer in the era of third-generation agents. J Cancer Res Clin Oncol 2013; 139 (1): 25-38.
37. **Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q.** Paclitaxel plus platinum or gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results from 6 randomized controlled trials. Int J Clin Oncol 2013; 18 (6): 1005-13.

38. **June KL.** Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis (Provisional abstract). *JAMA* 2014; 311 (14): 1430-7.
39. **Ku GY, Haaland BA, de Lima LG, Jr.** Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III trials. *Lung Cancer* 2011; 74 (3): 469-73.
40. **Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM, Tan EH, Ho JC, Chu dT, Zaatari A, Osorio Sanchez JA, Vu VV, Au JS, Inoue A, Lee SM, GebSKI V, Yang JC.** Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105 (9): 595-605.
41. **Lee JK, Hahn S, Kim DW, Suh KJ, Keam B, Kim TM, Lee SH, Heo DS.** Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA* 2014; 311 (14): 1430-7.
42. **Li C, Sun Y, Pan Y, Wang Q, Yang S, Chen H.** Gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a literature-based meta-analysis. *Lung* 2010; 188 (5): 359-64.
43. **Li N, Yang L, Ou W, Zhang L, Zhang SL, Wang SY.** Meta-Analysis of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Compared with Chemotherapy as Second-Line Treatment in Pretreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS One* 2014; 9 (7): e102777.
44. **Li X, Wang H, Lin W, Xu Q.** Efficacy of combining targeted therapy with pemetrexed or docetaxel as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2014;
45. **Liang W, Wu X, Fang W, Zhao Y, Yang Y, Hu Z, Xue C, Zhang J, Zhang J, Ma Y, Zhou T, Yan Y, Hou X, Qin T, Dinglin X, Tian Y, Huang P, Huang Y, Zhao H, Zhang L.** Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *PLoS One* 2014; 9 (2): e85245.
46. **Lima AB, Macedo LT, Sasse AD.** Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6 (8): e22681.
47. **Morth C, Valachis A.** Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies. *Lung Cancer* 2014; 84 (3): 209-14.
48. **National Institute for Health and Care Excellence.** Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer, TA 310, Stand: April 2014. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2014 <http://www.nice.org.uk/guidance/ta310/resources/guidance-afatinib-for-treating-epidermal-growth-factor-receptor-mutationpositive-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf>, Zugriff am 22.7.2014.
49. **National Institute for Health and Care Excellence.** Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer, Stand: 2010. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2009;
50. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer, TA 258, Stand: Juni 2012. London (UK): NICE <http://www.nice.org.uk/guidance/ta258/resources/guidance-erlotinib-for-the-firstline-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-egfrtk-mutationpositive-nonsmallcell-lung-cancer-pdf>.

51. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pemetrexed for the maintenance treatment of non-small-cell lung cancer. London (UK): NICE 2010; (Technology appraisal guidance; no. 190): <http://www.nice.org.uk/guidance/ta190>, Zugriff am 20.08.2014.
52. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer, TA 192, Stand: Juli 2010. London (UK): NICE 2012; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta192/resources/guidance-gefitinib-for-the-firstline-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf>; Zugriff am 22.07.2014.
53. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Crizotinib for previously treated non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene; TA 296, Stand: September 2013. London (UK): NICE 2013; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta296/resources/guidance-crizotinib-for-previously-treated-nonsmallcell-lung-cancer-associated-with-an-anaplastic-lymphoma-kinase-fusion-gene-pdf>, Zugriff am 28.07.2014.
54. **Ouyang PY, Su Z, Mao YP, Deng W, Xie FY.** Combination of EGFR-TKIs and Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced NSCLC: A Meta-Analysis. PLoS One 2013; 8 (11): e79000.
55. **Pan G, Ke S, Zhao J.** Comparison of the efficacy and safety of single-agent erlotinib and doublet molecular targeted agents based on erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis. Target Oncol 2013; 8 (2): 107-16.
56. **Perez-Moreno MA, Galvan-Banqueri M, Flores-Moreno S, Villalba-Moreno A, Cotrina-Luque J, Bautista-Paloma FJ.** Systematic review of efficacy and safety of pemetrexed in non-small-cell-lung cancer. Int J Clin Pharm 2014; 36 (3): 476-87.
57. **Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Barni S.** Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized trials. Clin Lung Cancer 2012; 13 (2): 107-14.
58. **Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Ardine M, Barni S.** Platinum rechallenge in patients with advanced NSCLC: a pooled analysis. Lung Cancer 2013; 81 (3): 337-42.
59. **Pilotto S, Di MM, Peretti U, Kinspergher S, Brunelli M, Massari F, Sperduti I, Giannarelli D, de MF, Tortora G, Bria E.** Predictors of outcome for patients with lung adenocarcinoma carrying the epidermal growth factor receptor mutation receiving 1st-line tyrosine kinase inhibitors: Sensitivity and meta-regression analysis of randomized trials. Crit Rev Oncol Hematol 2014; 90 (2): 135-45.
60. **Qi WX, Sun YJ, Shen Z, Yao Y.** Risk of interstitial lung disease associated with EGFR-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 24 phase III clinical trials. J Chemother 2014; 1973947814Y0000000189.
61. **Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Lin F, Yao Y.** Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Lung 2012; 190 (5): 477-85.
62. **Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Lin F, Yao Y.** Erlotinib and pemetrexed as maintenance therapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and indirect comparison. Curr Med Res Opin 2012;
63. **Qi WX, Wang Q, Jiang YL, Sun YJ, Tang LN, He AN, Min DL, Lin F, Shen Z, Yao Y.** Overall survival benefits for combining targeted therapy as second-line treatment for advanced non-small-cell-lung cancer: a meta-analysis of published data. PLoS One 2013; 8 (2): e55637.
64. **Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, Diekemper R, Detterbeck FC, Arenberg DA.** Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143 (5 Suppl): e314S-e340S.

65. **Russo A, Rizzo S, Fulfaro F, Adamo V, Santini D, Vincenzi B, Gebbia N, Carreca I.** Gemcitabine-based doublets versus single-agent therapy for elderly patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a Literature-based Meta-analysis. *Cancer* 2009; 115 (9): 1924-31.
66. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of lung cancer. A national clinical guideline. SIGN Publication No. 137, Stand: Februar 2014. Edinburgh (UK): SIGN 2014; <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf>, Zugriff am 22.07.2014.
67. **Scottish Medicines Consortium.** Crizotinib (Xalkori) - treatment of adults with previously treated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Stand: Oktober 2013. Glasgow: Scottish Medicines Consortium 2013; http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/crizotinib_Xalkori_Resubmission_FINAL_September_2013_website.pdf, Zugriff am 28.7.2014.
68. **Semlitsch T, Jeitler K.** Crizotinib (Xalkori®) for the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA) 2013; (4):
69. **Shen G, Bian G, Yu H, Gao M, Kang D, Shen G, Hu S.** Comparison between cisplatin plus vinorelbine and cisplatin plus docetaxel in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Clin Oncol* 2014; 2 (1): 146-50.
70. **Shi L, Tang J, Tong L, Liu Z.** Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lung Cancer* 2014; 83 (2): 231-9.
71. **Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, Sequist LV, Ireland B, Stinchcombe TE.** Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl): e341S-e368S.
72. **Soria JC, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, Burcoveanu D, Fukuoka M, Besse B, Pignon JP.** Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013; 24 (1): 20-30.
73. **Tassinari D, Carloni F, Santelmo C, Tamburini E, Lazzari AL, Tombesi P, Sartori S.** Second line treatments in advanced platinum-resistant non small cell lung cancer. A critical review of literature. *Rev Recent Clin Trials* 2009; 4 (1): 27-33.
74. **Tassinari D, Scarpi E, Sartori S, Drudi F, Castellani C, Carloni F, Tombesi P, Lazzari-Agli L.** Noninferiority trials in second-line treatments of nonsmall cell lung cancer: a systematic review of literature with meta-analysis of phase III randomized clinical trials. *Am J Clin Oncol* 2012; 35 (6): 593-9.
75. **Tassinari D, Scarpi E, Sartori S, Tamburini E, Santelmo C, Tombesi P, Lazzari AL.** Second-line treatments in non-small cell lung cancer: a systematic review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials. *Chest* 2009; 135 (6): 1596-609.
76. **Tsujino K, Kurata T, Yamamoto S, Kawaguchi T, Kubo A, Isa S, Hasegawa Y, Ou SH, Takada M, Ando M.** Is consolidation chemotherapy after concurrent chemo-radiotherapy beneficial for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer? A pooled analysis of the literature. *J Thorac Oncol* 2013; 8 (9): 1181-9.
77. **Wang F, Wang LD, Li B, Sheng ZX.** Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naïve Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;

78. **Xiao YY, Zhan P, Yuan DM, Liu HB, Lv TF, Song Y, Shi Y.** Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy alone in advanced NSCLC: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69 (2): 151-9.
79. **Xu C, Zhou Q, Wu YL.** Can EGFR-TKIs be used in first line treatment for advanced non-small cell lung cancer based on selection according to clinical factors ? -- A literature-based meta-analysis. *J Hematol Oncol* 2012; 5 (1): 62.
80. **Yang K, Wang YJ, Chen XR, Chen HN.** Effectiveness and safety of bevacizumab for unresectable non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2010; 30 (4): 229-41.
81. **Yang X, Yang K, Kuang K.** The efficacy and safety of EGFR inhibitor monotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol Rep* 2014; 16 (6): 390.
82. **Yu Y, Xu X, Du Z, Shi M.** Non-platinum regimens of gemcitabine plus docetaxel versus platinum-based regimens in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis on 9 randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;
83. **Yuan DM, Wei SZ, Lu YL, Zhang Y, Miao XH, Zhan P, Yu LK, Shi Y, Song Y.** Single-agent maintenance therapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125 (17): 3143-9.
84. **Zhang J, Zhang W, Huang S, Li H, Li Y, Chen H, Wu W, Zhou W, Wang C, Liao H, Gu L.** Maintenance erlotinib improves clinical outcomes of unresectable advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Database of Abstracts of Reviews of Effects* 2012; (2): 849-58.
85. **Zhang JW, Zhao YY, Guo Y, Xue C, Hu ZH, Huang Y, Zhao HY, Zhang J, Wu X, Fang WF, Ma YX, Zhang L.** The impact of both platinum-based chemotherapy and EGFR-TKIs on overall survival of advanced non--small cell lung cancer. *Chin J Cancer* 2013;
86. **Zhang X, Lu J, Xu J, Li H, Wang J, Qin Y, Ma P, Wei L, He J.** Pemetrexed plus platinum or gemcitabine plus platinum for advanced non-small cell lung cancer: final survival analysis from a multicentre randomized phase II trial in the East Asia region and a meta-analysis. *Respirology* 2012;
87. **Zhao N, Zhang XC, Yan HH, Yang JJ, Wu YL.** Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer* 2014; 85 (1): 66-73.
88. **Zhong C, Liu H, Jiang L, Zhang W, Yao F.** Chemotherapy plus best supportive care versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8 (34): -e58466.