Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

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

Trametinib

Vom 19. Oktober 2017

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekosten ... 21
4. Verfahrensablauf ... 21
5. Beschluss ... 23
6. Anhang ... 31

6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger ... 31

B. Bewertungsverfahren ... 37

1. Bewertungsgrundlagen ... 37
2. Bewertungsentscheidung ... 37

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 37

2.2 Nutzenbewertung ... 37

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 37

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen ... 37

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 37

2.2.4 Therapiekosten ... 37

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 38

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 39
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 44
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 45
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 45
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 47

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH ... 47

5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG ... 97

5.3 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 104
5.4 Stellungnahme der medac GmbH.....110
5.5 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....115
5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.....123
5.7 Stellungnahme der Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.....127
5.8 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).....132
D. Anlagen 150
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....150
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 170

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Am 27. März 2017 hat Trametinib (Mekinist®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 21. April 2017, d. h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 2 der Verfahrens-ordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Trametinib mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2017 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.

Auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der VerfO und unter Würdigung der in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente, ändert der G-BA die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie:

2) Patienten mit Vorbehandlung:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

a) Für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:
   - Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab
     (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

b) Für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist:
   - Best Supportive Care

wie folgt:

2) Patienten mit Vorbehandlung:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

b) Für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist:
   - Best Supportive Care

Bei Tumoren mit BRAF-V600-Mutation handelt es sich histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb sich der explizite Hinweis auf den Zulassungsstatus von Pemetrexed erübrigt.

Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nur bei Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen zugelassen. Nach vorheriger Chemotherapie sollte vor der Behandlung mit Pembrolizumab ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie durchgeführt worden sein. Vorhandene klinische Daten deuten auf eine eingeschränkte Wirksamkeit von Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-Translokation hin[1].

In Analogie ergeben sich deshalb für den G-BA grundsätzliche Zweifel am Stellenwert von Nivolumab oder Pembrolizumab in der Therapie von Patienten mit BRAF-V600-positiver Mutation. Ob Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zweckmäßige Therapie-option darstellt, ist bezogen auf den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse unklar.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung nicht erforderlich.

[1] Bylicki, et al. Targeting the PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint in EGFR-Mutated or ALK-Translocated Non-Small-Cell Lung Cancer. Target Oncol. 2017 Jun 18. doi: 10.1007/s11523-017-0510-9.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, des European public assessment reports (EPAR) der European Medicines Agency (EMA) und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[2] wurde in der Nutzenbewertung von Trametinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Trametinib (Mekinist®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:
  - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

    oder

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

    oder

  - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:
  - alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

[2] Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10. Juli 2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2) Patienten mit Vorbehandlung:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

b) Für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist:
   - Best Supportive Care

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

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

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

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

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

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

Afatinib, Alectinib, Atezolizumab, Bevacizumab, Ceritinib, Cisplatin, Crizotinib, Dabrafenib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Nab-Paclitaxel, Necitumumab, Nintedanib, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pembrolizumab, Pemetrexed, Ramucirumab, Vindesin, Vinorelbin.

Zudem im vorliegenden Anwendungsgebiet verordnungsfähig im Off-Label-Use:

- Carboplatin

Therapieoptionen zur spezifischen Behandlung von aktivierende EGFR-Mutationen, ALK- oder ROS1-Translokationen wurden für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in Betracht gezogen.

Des Weiteren handelt es sich bei Tumoren mit BRAF-V600-Mutation histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorhistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.

zu 2. Nicht medikamentöse Behandlungen wurden nicht in Betracht gezogen. Die Durchführung einer Strahlentherapie oder Operation als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.

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

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

- Nintedanib: Beschluss vom 18. Juni 2015
- Nivolumab: Beschluss vom 4. Februar 2016
- Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016
- Nivolumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016
- Pembrolizumab: Beschluss vom 2. Februar 2017
- Pembrolizumab: Beschluss vom 3. August 2017

Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 8. Juni 2016): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind:

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

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Außer Trametinib und Dabrafenib gibt es keine Arzneimitteltherapien, die explizit zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLCs mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen sind. Ebenfalls lassen sich aus der vorhandenen Evidenz keine gesonderten Therapieempfehlungen für Patienten mit dieser spezifischen Treibermutation ableiten. Insbesondere der Stellenwert von Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Nivolumab oder Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ist unklar.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird zudem davon ausgegangen, dass sich die Patienten NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC[3], UICC[4]), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ.

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Laut der vorliegenden Evidenz profitieren Patienten mit NSCLC ohne Vorbehandlung von einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerations-zytostatikum im Sinne einer Verlängerung des Gesamtüberlebens. Eine Präferenz für eine bestimmte Kombination lässt sich dabei nicht ableiten. Pemetrexed, Paclitaxel, Gemcitabin und Docetaxel sind im betreffenden Anwendungsgebiet explizit in Kombination mit Cisplatin zugelassen, die Indikation für Vinorelbin ist allgemeiner gefasst, schließt aber eine Kombination mit Cisplatin bei NSCLC nicht aus.

Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLCs zugelassen, kann aber in der gesetzlichen Krankenversicherung für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z.B. vorbestehende Neuropathie, relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) verordnet

[3] IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer
[4] UICC = Union for International Cancer Control, 8. Auflage

werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie). Der Effekt der beiden Wirkstoffe auf das Gesamtüberleben ist ähnlich, jedoch bestehen relevante Unterschiede im jeweiligen Nebenwirkungsspektrum.

Nab-Paclitaxel[5] wurde am 26. Februar 2015 in Kombination mit Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des NSCLCs zugelassen. Die positive Empfehlung der EMA basiert auf einer Nichtunterlegenheitsanalyse für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben gegenüber der Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin. Nab-Paclitaxel wurde von der EMA nicht als neuer Wirkstoff (New Active Substance) eingestuft, eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde nicht durchgeführt. Der G-BA stuft Nab-Paclitaxel als eine weitere zweckmäßige Therapieoption im Anwendungsgebiet ein.

Laut Leitlinien stellt die platinbasierte Kombinationschemotherapie die Standard-behandlung bei Patienten ohne behandelbare Treibermutationen in der Erstlinie dar.

Auch für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand kann eine platinbasierte Chemotherapie in Betracht gezogen werden kann. Der moderate Überlebensvorteil einer platinhaltigen Kombinationstherapie muss jedoch gegenüber dem höheren Risiko von schweren Nebenwirkungen vor dem Hintergrund der geringen Lebenserwartung in dieser Patientengruppe abgewogen werden. Alternativ kommt für Patienten mit ECOG Performance Status (PS) 2 eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht, die für diese Patientengruppe, neben der platinbasierten Kombinationschemotherapie, ebenfalls als zweckmäßig angesehen wird.

2) <u>Patienten mit Vorbehandlung:</u>

Nach der Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung u.a. abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinien-therapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, Treibermutationen und dem Therapiewunsch des Patienten.

Wenn nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, stehen mit Docetaxel und Pemetrexed zwei etablierte Chemotherapeutika für die Zweitlinienbehandlung des NSCLCs zur Verfügung. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien können Docetaxel und Pemetrexed, vorbehaltlich patientenindividueller Kriterien, als therapeutisch vergleichbar angesehen werden.

Für den Wirkstoff Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel konnte vom G-BA gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 1. September 2016). Nintedanib in Kombination mit Docetaxel zeigte in der Nutzenbewertung gegenüber einer Monotherapie mit Docetaxel nur einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (Beschluss vom 18. Juni 2015). Der therapeutische Stellenwert von Nintedanib in der Zweitlinientherapie des NSCLCs ist bisher nicht abschließend beurteilbar.

Nintedanib und Ramucirumab werden deshalb vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien angesehen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Therapie mit den als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffen nicht angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG PS 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur

[5] Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung (Abraxane®)

Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best Supportive Care).

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wie folgt bewertet:

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Für Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2) Patienten mit Vorbehandlung:

   a) Patienten mit Vorbehandlung für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt ist:

Für Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation mit Vorbehandlung, für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

   b) Patienten mit Vorbehandlung für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist:

Für Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation mit Vorbehandlung, für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Die Zulassung von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wurde auf Basis von Ergebnissen aus der nicht randomisierten, offenen Studie BRF113928 erteilt. In dieser wurden erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation eingeschlossen und in drei Kohorten (Kohorte A bis C) untersucht. Die Patienten mussten zudem einen ECOG PS von ≤ 2 aufweisen. In den Kohorten B und C wurden 57 beziehungsweise 36 Patienten betrachtet, die mit der Kombination aus Trametinib und Dabrafenib behandelt wurden. Kohorte A ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da hier eine Monotherapie mit Dabrafenib untersucht wurde. Die Patienten der Kohorte B waren dabei mit mindestens einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelt, während in Kohorte C Patienten ohne Vorbehandlung für die metastasierte Erkrankung eingeschlossen waren. Die Dosierung beider Substanzen erfolgte entsprechend den Vorgaben der Fachinformation. Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrate (ORR).

Da für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib in der vorliegenden Indikation keine randomisierte, kontrollierte Studie vorliegt, führt der pharmazeutische Unternehmer für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen jeweils Vergleiche auf Basis einzelner Arme aus verschiedenen Studien durch. Für die Vergleichstherapie werden hierzu die retrospektiven

Analysen Cardarella 2013 (Patientendaten aus den USA)[6], Ding 2017 (Patientendaten aus China)[7] und NGM Köln 2017 (Patientendaten aus Deutschland)[8] vorgelegt.

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Auf der Seite von Trametinib plus Dabrafenib wurde die Kohorte C der Studie BRF113928 herangezogen. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie diskutiert der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus den retrospektiven Patientendatenanalysen Cardarella 2013, Ding 2017 und NGM Köln 2017.

Insbesondere die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zum Gesamtüberleben haben aufgrund der geringen Anzahl an untersuchten Patienten eine eingeschränkte Aussagekraft und sind deshalb nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib für nicht vorbehandelte Patienten abzuleiten.

Die Bestimmung des medianen Gesamtüberlebens in Kohorte C der Studie BRF113928 basiert auf den Daten von 36 Patienten, für die Vergleichsstudien gingen Daten von 12 (Cardarella 2013), 28 (Ding 2017) und 22 (NGM Köln 2017) Patienten in die Analysen ein.

Zwar liegt eine numerische Verdopplung der medianen Überlebenszeit vor, jedoch befindet sich das mediane Gesamtüberleben aus der Studie Ding 2017 innerhalb des Konfidenzintervalls der aus den Daten der Studie BRF113928 errechneten Überlebenszeit und die Konfidenzintervalle von Studie BRF113928 und Studie NGM Köln überlappen.

Auswertungen der im EPAR unterstützend herangezogene IFCT-Studie zeigen zudem für Patienten mit BRAF-V600-positivem NSCLC unter Standardtherapie ein mit den Ergebnissen der Studie BRF113928 vergleichbares medianes Gesamtüberleben[9].

Darüber hinaus sind die herangezogenen Studienpopulationen nur unzureichend vergleichbar. Aus den verfügbaren Daten geht hervor, dass sich die Patienten der Studie BRF113928 insbesondere hinsichtlich des ECOG PS von den Patienten der retrospektiven Analysen unterschieden und eine bessere Prognose aufwiesen.

2) Patienten mit Vorbehandlung:

Für Trametinib plus Dabrafenib zieht der pharmazeutische Unternehmer die Kohorte B der Studie BRF113928 heran, in die 57 vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden. Für den Vergleich werden Ergebnisse von fünf vorbehandelten Patienten aus der Registeranalyse NGM Köln 2017 vorgelegt.

Die Daten von fünf vorbehandelten Patienten lassen keine valide Aussage zur Ableitung eines Zusatznutzens von Trametinib plus Dabrafenib zu.

Fazit

In der Gesamtschau liegen keine Daten vor, die einen Zusatznutzens von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib belegen.

Für Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation kann eine Behandlung gemäß Fachinformation unter Berücksichtigung der unterschiedlich ausgeprägten Nebenwirkungsprofile von Trametinib in Kombination mit

[6] Cardarella S, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2013; 19(16): 4532-4540.
[7] Ding X, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of Chinese patients with non-small-cell lung cancer and BRAF mutation. Cancer Med 2017; 6(3): 555-562.
[8] Netzwerk Genomische Medizin. Auswertung einer Register-Analyse von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation.
[9] Zitat aus dem Assessment Report der EMA zu Trametinib/Dabrafenib: *[…] "Moreover, the data available do not seem to indicate a clear OS improvement with the combination trametinib-dabrafenib in the BRF113928 study (median OS 17.6 months) compared with the "historical" IFCT database (median OS 15.2-17.2 months)." […]*

Dabrafenib und insbesondere einer platinbasierten Chemotherapie in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen trotzdem eine relevante Therapieoption sein.

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 berücksichtigt den im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Anteil der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und BRAF-V600-positiver Tumormutation von 0,59 - 1,18 %. Diese Angaben sind jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz, Prävalenz und Krankheitsprognose insgesamt mit hohen Unsicherheiten behaftet sind.

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom zu ermöglichen (Ramucirumab, 1. September 2016; Nivolumab, 20. Oktober 2016; Afatinib, 20. Oktober 2016; Pembrolizumab, 2. Februar 2017) wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom ohne Vorbehandlung (Erstlinientherapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium) wird nur die Inzidenz für 2017 (56 095 Patienten) als Berechnungsgrundlage herangezogen, da es unwahrscheinlich ist, dass die prävalenten Patienten der Vorjahre noch keine Erstlinienbehandlung erhalten haben.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 - 82 %.

   (45 044 - 45 998 Patienten)
2. Davon befinden sich 61,6 - 66,1 % der Patienten im Stadium IIIB / IV.

   (27 747 - 30 405 Patienten)
3. Der Anteil der Patienten mit BRAF-V600-positivem Tumor liegt bei 0,59 - 1,18 %.

   (164 - 359 Patienten)
4. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 - 78,5 % der Fälle durchgeführt.

   (126 - 282 Patienten)
5. Ein Anteil von 86,94 % der deutschen Bevölkerung ist 2017 GKV-versichert.

   (110 - 245 Patienten)

   Gerundet: 110 - 250 Patienten

2) Patienten mit Vorbehandlung:

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird als Untergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2017 (80 700) und für die Obergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2017 plus die erwartete Inzidenz für 2017 (80 700 + 56 095) herangezogen. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass sowohl alle inzidenten Fälle eines Jahres eine Erstlinientherapie erhalten können als auch alle Fälle der 5-Jahres-Prävalenz für eine Folgetherapie infrage kommen.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 – 82 %.

   (64 802 - 112 172 Patienten)

2. Davon befinden sich 61,6 - 66,1 % der Patienten im Stadium IIIB / IV.

   (39 918 - 74 146 Patienten)

3. Der Anteil der Patienten mit BRAF-V600-positivem Tumor liegt bei 0,59 - 1,18 %.

   (236 - 875 Patienten)

4. Es wird angenommen, dass bei 66,3 % dieser Patienten eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie durchgeführt wird.

   (156 - 580 Patienten)

5. Ein Anteil von 86,94 % der deutschen Bevölkerung ist 2017 GKV-versichert.

   (136 - 504 Patienten)

6. Nach einer platinhaltigen Erstlinienchemotherapie kommt in 31,3 - 44,4 % der Fälle eine weitere aktive, tumorspezifische (Chemo-)Therapie infrage.

   (43 - 224 Patienten)

   Gerundet: 40 - 220 Patienten

7. Nach einer platinhaltige Erstlinienchemotherapie kommt in 55,6 - 68,7 % der Fälle eine weitere aktive, tumorspezifische (Chemo-)Therapie nicht infrage.

   (76 - 346 Patienten)

   Gerundet: 80 - 350 Patienten

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Mekinist® (Wirkstoff: Trametinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Oktober 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002643/WC500169657.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Trametinib soll 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.

Vor der Einnahme von Trametinib muss bei Patienten die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2017).

Behandlungsdauer:

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

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs-dauer je Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Trametinib	1 × täglich	kontinuierlich	365	365
Dabrafenib	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:				
Cisplatin	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Carboplatin[10]	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Vinorelbin	2 × pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Gemcitabin	2 × pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Docetaxel	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Paclitaxel	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Nab-Paclitaxel[11]	3 × pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	3	51
Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro	Behandlungs-dauer je Behandlung	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr

[10] Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt.
[11] Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung. Nab-Paclitaxel ist nur in Kombination mit Carboplatin zugelassen.

		Jahr	(Tage)	
+ Pemetrexed	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Monotherapien:				
Gemcitabin	3 × pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3	39
Vinorelbin	1 × pro 7-Tage-Zyklus	52 Zyklen	1	52

2) Patienten mit Vorbehandlung:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs-dauer je Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Trametinib	1 × täglich	kontinuierlich	365	365
Dabrafenib	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Docetaxel	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Pemetrexed	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs-dauer je Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Trametinib	1 × täglich	kontinuierlich	365	365
Dabrafenib	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Bezeichnung der Therapie, Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Trametinib, 2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 FTA, 2 mg
Dabrafenib, 300 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1 460 HKP, 75 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:				
Cisplatin[12], 75 - 100 mg/m²	75 mg/m² entspricht 141,8 mg 80 mg/m² entspricht 151,2 mg 100 mg/m² entspricht 189 mg	Für 141,8 mg: 1 × 50 mg 1 ×100 mg Für 151,2 mg: 1 x 10 mg 1 × 50 mg 1 ×100 mg Für 189 mg: 2 × 100 mg	17	Für 141,8 mg: 17 DFL, 50 mg 17 DFL, 100 mg Für 151,2 mg: 17 DFL, 10 mg 17 DFL, 50 mg 17 DFL, 100 mg Für 189 mg: 34 DFL, 100 mg
Carboplatin[13, 14], 500 mg/m²	entspricht 945 mg	1 × 600 mg 1 × 450 mg	17	17 DFL, 600 mg 17 DFL, 450 mg
+ Vinorelbin, 25 - 30 mg/m²	25 mg/m² entspricht 47,3 mg 30 mg/m² entspricht 56,7 mg	Für 47,3 mg: 1 × 50 mg Für 56,7 mg: 1 × 50 mg 1 × 10 mg	34	Für 47,3 mg: 34 DFL, 50 mg Für 56,7 mg: 34 DFL, 50 mg 34 DFL, 10 mg
+ Gemcitabin, 1250 mg/m²	entspricht 2 362,5 mg	2 × 1 000 mg 2 × 200 mg	34	68 DFL, 1 000 mg 68 DFL, 200 mg
+ Docetaxel, 75 mg/m²	entspricht 141,8 mg	1 × 160 mg	17	17 DFL, 160 mg
+ Paclitaxel, 175 mg/m²	entspricht 330,8 mg	1 × 300 mg 2 × 30 mg	17	17 DFL, 300 mg 34 DFL, 30 mg
+ Nab-Paclitaxel, 100 mg/m²	entspricht 189 mg	2 x 100 mg	51	102 DFL, 100 mg

[12] Laut Fachinformation: Vinorelbin und Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin 75 - 100 mg/m², Docetaxel und Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin 75 mg/m², Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin 80 mg/m².
[13] Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie als Dosierung angegeben: 500 mg/m² bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve). Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wird laut Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von AUC 6.0 abgestellt.
[14] Arzneimittel, die durch Zustimmung des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers zum vorliegenden Off-Label-Use verordnungsfähig sind; siehe Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie.

Bezeichnung der Therapie, Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
+ Pemetrexed, 500 mg/m^2	entspricht 945 mg	2 × 500 mg	17	34 DFL, 500 mg
Monotherapien:				
Gemcitabin, 1 000 mg/m^2	entspricht 1 890 mg	2 × 1 000 mg	39	78 DFL 1 000 mg
Vinorelbin, 25 - 30 mg/m^2	25 mg/m^2 entspricht 47,3 mg 30 mg/m^2 entspricht 56,7 mg	Für 47,3 mg: 1 × 50 mg Für 56,7 mg: 1 × 50 mg 1 × 10 mg	52	Für 47,3 mg: 52 DFL, 50 mg Für 56,7 mg: 52 DFL, 50 mg 52 DFL, 10 mg
DFL = Durchstechflaschen; FTA = Filmtablette; HKP = Hartkapseln				

2) Patienten mit Vorbehandlung:

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

Bezeichnung der Therapie, Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Trametinib, 2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 FTA 2 mg
Dabrafenib, 300 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1 460 HKP 75 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Docetaxel, 75 mg/m^2	entspricht 141,8 mg	1 × 160 mg	17	17 DFL, 160 mg
Pemetrexed, 500 mg/m^2	entspricht 945 mg	2 × 500 mg	17	34 DFL, 500 mg

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

Bezeichnung der Therapie, Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Trametinib, 2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 FTA 2 mg
Dabrafenib, 300 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1 460 HKP 75 mg
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Kosten der Arzneimittel:

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Trametinib	4 981,10 €[15] 2 mg, FTA, 30 Stk.	4 698,13 € [1,77 €[16]; 281,20 €[17]]
Dabrafenib	7 443,00 €[15] 75 mg, HKP, 120 Stk.	7 019,43 € [1,77 €[16]; 421,80 €[17]]
Cisplatin	76,26 € 100 mg, DFL 47,37 € 50 mg, DFL 17,20 € 10 mg, DFL	71,39 € [1,77 €[16]; 3,10 €[17]] 43,87 € [1,77 €[16]; 1,73 €[17]] 15,13 € [1,77 €[16]; 0,30 €[17]]
Carboplatin	300,52 € 600 mg, DFL 227,93 € 450 mg, DFL	285,01 € [1,77 €[16]; 13,47 €[17]] 215,86 € [1,77 €[16]; 10,30 €[17]]

[15] Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer).
[16] Rabatt nach § 130 SGB V
[17] Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Vinorelbin	156,38 € 50 mg, DFL 41,33 € 10 mg, DFL	136,21 € [1,77 €[16]; 18,40 €[17]] 35,72 € [1,77 €[16]; 3,84 €[17]]
Gemcitabin	74,21 € 1 000 mg, DFL 28,68 € 200 mg, DFL	69,44 € [1,77 €[16]; 3,00 €[17]] 26,07 € [1,77 €[16]; 0,84 €[17]]
Docetaxel	1 397,30 € 160 mg, DFL	1 220,09 € [1,77 €[16]; 175,44 €[17]]
Paclitaxel	1 063,36 € 300 mg, DFL 115,45 € 30 mg, DFL	1 011,65 € [1,77 €[16]; 49,94 €[17]] 108,72 € [1,77 €[16]; 4,96 €[17]]
Nab-Paclitaxel	415,56 € 100 mg, DFL	391,39 € [1,77 €[16]; 22,40 €[17]]
Pemetrexed	2 533,24 € 500 mg, DFL	2 077,31 € [1,77 €[16]; 454,16 €[17]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel unterliegen den Regelungen zur Verordnungs-fähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (sogenannte OTC-Arzneimittel) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Arzneimittel unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung, sondern gemäß § 129 Absatz 5a SGB V gilt bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 SGB V ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte[18]	Kosten pro Leistung[19]	Behandlungs-tage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin				
Antiemetische Behandlung				
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.				
Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag				
10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €; 9,81 €)	9,11 €	17	154,87 €
Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag				
10 x 1 000 ml: 35,47 € 20 x 500 ml: 50,91 €	32,58 € (1,77 €; 1,12 €) 43,91 € (2,55 €; 4,45 €)	9,77 € - 15,23 €	17	166,16 € - 258,87 €
Pemetrexed				
Prämedikation: Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral				
100 x 4 mg: 79,21 € (FB)	72,04 € (1,77€; 5,40 €)	1,44 €	51	73,48 €
Folsäure: 350 - 1 000 µg/Tag[20], oral				
100 x 400 µg: 14,95 €	12,25 € (0,75€; 1,95 €)	0,12 € - 0,25 €	365	44,71 € - 89,43 €
Vitamin B12: 1 000 µg/Tag, i.m.				
10 x 1 000 µg: 7,40 € (FB)	6,71€ (0,37€; 0,32 €)	0,67 €	6	4,03 €
Paclitaxel				
Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral				
100 x 4 mg: 79,21 € (FB)	72,04 € (1,77 €; 5,40 €)	7,20 €	17	122,47 €
Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.				
5 x 4 mg: 17,47 €	14,46 € (1,77€; 1,24 €)	5,78 €	17	98,33 €
Ranitidin: 50 mg/Tag, i.v.				
5 x 50 mg: 15,02 €	13,06 € (1,77€; 0,19 €)	2,61 €	17	44,40 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2017

[18] §130 SGB V und § 130a SGB V

[19] Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für den Verbrauch pro Behandlungstag

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) 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, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 2. März 2017 statt.

Am 21. April 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Trametinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. April 2017 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 Trametinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juli 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 12. September 2017 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 10. Oktober 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	**Datum**	**Beratungsgegenstand**
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs-therapie
AG § 35a	29. August 2017	Information über eingegangene Stellung-nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. September 2017 4. Oktober 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahme-verfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Oktober 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Oktober 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 19. Oktober 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Juli 2017 (BAnz AT 27.10.2017 B1, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Trametinib gemäß dem Beschluss vom 17. März 2016 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Trametinib

Beschluss vom: 19. Oktober 2017
In Kraft getreten am: 19. Oktober 2017
BAnz AT 13.11.2017 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. März 2017):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:
  - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

    oder

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

    oder

  - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:
  - alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2) Patienten mit Vorbehandlung:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

– Docetaxel oder Pemetrexed

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

– Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best Supportive Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Es liegen keine validen Daten vor.

2) Patienten mit Vorbehandlung:

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

Es liegen keine validen Daten vor.

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

Es liegen keine validen Daten vor.

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

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

110 - 250 Patienten

2) Patienten mit Vorbehandlung:

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

40 - 220 Patienten

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

80 - 350 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 Mekinist® (Wirkstoff: Trametinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Oktober 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002643/WC500169657.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Trametinib soll 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.

Vor der Einnahme von Trametinib muss bei Patienten die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trametinib	57 160,58 €
Dabrafenib	85 403,07 €
Gesamt	142 563,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:	
Cisplatin + Vinorelbin	
Cisplatin	1 959,42 - 2 427,26 €
Vinorelbin	4 631,14 - 5 845,62 €
Gesamt	6 590,56 - 8 272,88 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 - 413,74 €
Cisplatin + Gemcitabin	
Cisplatin	1 959,42 - 2 427,26 €
Gemcitabin	6 494,68 €
Gesamt	8 454,10 bis 8 921,94 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 - 413,74 €
Cisplatin + Docetaxel	
Cisplatin	1 959,42 €
Docetaxel	20 741,53 €
Gesamt	22 700,95 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 - 413,74 €
Cisplatin + Paclitaxel	
Cisplatin	2 216,63 €
Paclitaxel	20 894,53 €
Gesamt	23 111,16 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	586,23 - 678,94 €
Cisplatin + Pemetrexed	
Cisplatin	1 959,42 €
Pemetrexed	70 628,54 €
Gesamt	72 587,96 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	443,25 - 580,68 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:	
Carboplatin + Vinorelbin	
Carboplatin	8 514,79 €
Vinorelbin	4 631,14 - 5 845,62 €
Gesamt	13 145,93 - 14 360,41 €
Carboplatin + Gemcitabin	
Carboplatin	8 514,79 €
Gemcitabin	6 494,68 €
Gesamt	15 009,47 €
Carboplatin + Docetaxel	
Carboplatin	8 514,79 €
Docetaxel	20 741,53 €
Gesamt	29 256,32 €
Carboplatin + Paclitaxel	
Carboplatin	8 514,79 €
Paclitaxel	20 894,53 €
Gesamt	29 409,32 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	265,20 €
Carboplatin + nab-Paclitaxel	
Carboplatin	8 514,79 €
nab-Paclitaxel	39 921,78 €
Gesamt	48 436,57 €
Carboplatin + Pemetrexed	
Carboplatin	8 514,79 €
Pemetrexed	70 628,54 €
Gesamt	79 143,33 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	122,22 - 166,94 €
Monotherapien:	
Gemcitabin	5 416,32 €
Vinorelbin	7 082,92 - 8 940,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2017)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Art der Leistung: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung				
Cisplatin	81 €	1	17	1 377 €
Carboplatin	81 €	1	17	1 377 €
Vinorelbin	81 €	2	34	2 754 €
Gemcitabin	81 €	2	34	2 754 €
Docetaxel	81 €	1	17	1 377 €
Nab-Paclitaxel	81 €	3	51	4 131 €
Paclitaxel	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	81 €	1	17	1 377 €
Gemcitabin Monotherapie	81 €	3	39	3 159 €
Vinorelbin Monotherapie	81 €	1	52	4 212 €

2) Patienten mit Vorbehandlung:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trametinib	57 160,58 €
Dabrafenib	85 403,07 €
Gesamt	142 563,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pemetrexed	70 628,54 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	122,22 - 166,94 €
Docetaxel	20 741,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2017)

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trametinib	57 160,58 €
Dabrafenib	85 403,07 €
Gesamt	142 563,65 €
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2017)

Sonstige GKV-Leistungen: Entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Oktober 2017 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Oktober 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger

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

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Montag, 13. November 2017
BAnz AT 13.11.2017 B4

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) Trametinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Vom 19. Oktober 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Juli 2017 (BAnz AT 27.10.2017 B1), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Trametinib gemäß dem Beschluss vom 17. März 2016 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Trametinib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. März 2017):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:
  - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

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

    oder
  - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:
  - alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2) Patienten mit Vorbehandlung:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

b) Für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist:
- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best Supportive Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Es liegen keine validen Daten vor.

2) Patienten mit Vorbehandlung:

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

Es liegen keine validen Daten vor.

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

Es liegen keine validen Daten vor.

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

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

110 bis 250 Patienten

2) Patienten mit Vorbehandlung:

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

40 bis 220 Patienten

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

80 bis 350 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 Mekinist® (Wirkstoff: Trametinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Oktober 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002643/WC500169657.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Trametinib soll 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.

Vor der Einnahme von Trametinib muss bei Patienten die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

1) Patienten ohne Vorbehandlung:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trametinib	57 160,58 €
Dabrafenib	85 403,07 €
Gesamt	142 563,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:	
Cisplatin + Vinorelbin	
Cisplatin	1 959,42 – 2 427,26 €
Vinorelbin	4 631,14 – 5 845,62 €
Gesamt	6 590,56 – 8 272,88 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 – 413,74 €
Cisplatin + Gemcitabin	
Cisplatin	1 959,42 – 2 427,26 €
Gemcitabin	6 494,68 €
Gesamt	8 454,10 bis 8 921,94 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 – 413,74 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Cisplatin + Docetaxel	
Cisplatin	1 959,42 €
Docetaxel	20 741,53 €
Gesamt	22 700,95 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 – 413,74 €
Cisplatin + Paclitaxel	
Cisplatin	2 216,63 €
Paclitaxel	20 894,53 €
Gesamt	23 111,16 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	586,23 – 678,94 €
Cisplatin + Pemetrexed	
Cisplatin	1 959,42 €
Pemetrexed	70 628,54 €
Gesamt	72 587,96 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	443,25 – 580,68 €
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:	
Carboplatin + Vinorelbin	
Carboplatin	8 514,79 €
Vinorelbin	4 631,14 – 5 845,62 €
Gesamt	13 145,93 – 14 360,41 €
Carboplatin + Gemcitabin	
Carboplatin	8 514,79 €
Gemcitabin	6 494,68 €
Gesamt	15 009,47 €
Carboplatin + Docetaxel	
Carboplatin	8 514,79 €
Docetaxel	20 741,53 €
Gesamt	29 256,32 €
Carboplatin + Paclitaxel	
Carboplatin	8 514,79 €
Paclitaxel	20 894,53 €
Gesamt	29 409,32 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	265,20 €
Carboplatin + nab-Paclitaxel	
Carboplatin	8 514,79 €
nab-Paclitaxel	39 921,78 €
Gesamt	48 436,57 €
Carboplatin + Pemetrexed	
Carboplatin	8 514,79 €
Pemetrexed	70 628,54 €
Gesamt	79 143,33 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	122,22 – 166,94 €
Monotherapien:	
Gemcitabin	5 416,32 €
Vinorelbin	7 082,92 – 8 940,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2017)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Art der Leistung: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung				
Cisplatin	81 €	1	17	1 377 €
Carboplatin	81 €	1	17	1 377 €
Vinorelbin	81 €	2	34	2 754 €
Gemcitabin	81 €	2	34	2 754 €
Docetaxel	81 €	1	17	1 377 €
Nab-Paclitaxel	81 €	3	51	4 131 €
Paclitaxel	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	81 €	1	17	1 377 €
Gemcitabin Monotherapie	81 €	3	39	3 159 €
Vinorelbin Monotherapie	81 €	1	52	4 212 €

2) Patienten mit Vorbehandlung:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trametinib	57 160,58 €
Dabrafenib	85 403,07 €
Gesamt	142 563,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pemetrexed	70 628,54 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	122,22 – 166,94 €
Docetaxel	20 741,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2017)

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trametinib	57 160,58 €
Dabrafenib	85 403,07 €
Gesamt	142 563,65 €
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2017)

Sonstige GKV-Leistungen: Entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Oktober 2017 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Oktober 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 21. April 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Trametinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2017 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 Patienten-gruppen“

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften 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 /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trametinib (Neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom)

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trametinib (Neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Trametinib
- **Handelsname:** Mekinist®
- **Therapeutisches Gebiet:** Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2017
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-05-01-D-284)

- Modul 1 (228,2 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1905/2017-04-20_Modul1_Trametinib.pdf)
- Modul 2 (238,5 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1906/2017-04-20_Modul2_Trametinib.pdf)
- Modul 3A (1,3 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1907/2017-04-20_Modul%203A_Trametinib.pdf)

- Modul 4A (2,9 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1908/2017-04_20_Modul4A_Trametinib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie - Erstlinie (15,5 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1909/2017-05-01-Informationen-zVT-Erstlinie_Dabrafenib-Trametinib-D-284.pdf)
- Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie - Zweitlinie (9,1 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1911/2017-05-01-Informationen-zVT-Zweitlinie_Dabrafenib-Trametinib-D-284.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Trametinib (Mekinist®)

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAFV600-Mutation.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation ist:

Für Patienten ohne Vorbehandlung:

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

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

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

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

Für Patienten mit Vorbehandlung:

Für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:

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

Für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: Januar 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine

Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2017 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (682,5 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1912/2017-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG-Trametinib-D-284.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2017
- Mündliche Anhörung: 12.09.2017
  Bitte melden Sie sich bis zum 04.09.2017 per E-Mail
  (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)
  (http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnlIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften 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 **22.08.2017** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/
(https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich
(nutzenbewertung35a@g-ba.de
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Trametinib%20-%202017-05-01-D-284) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Trametinib - 2017-05-01-D-284*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 12.09.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.09.2017 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 Oktober 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- Verfahren vom 01.10.2015 (Verfahren abgeschlossen) (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/197/)

Inhalte drucken Letzte Änderungen (als RSS-Feed)

- Impressum
- Kontakt
- FAQ
- Sitemap
- Datenschutz

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12.09.2017 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 05.09.2017

Ablauf

1) Allgemeine Aspekte

2) Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]

3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens

4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

6) Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	22.08.2017
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	11.08.2017
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	18.08.2017
medac GmbH	10.08.2017
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	22.08.2017
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)	22.08.2017
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	22.08.2017
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	22.08.2017

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Schmidt, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fuchs, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Lang, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Stemmer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Derkum, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
~~Ley, Hr. Dr.~~						
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Markhauser, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
~~Ebner, Hr.~~						
medac GmbH						
Erdmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bahr, Hr.						
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)						
~~Werner, Hr. Dr.~~						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)						
~~Witt, Hr. Prof. Dr.~~						

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)						
Griesinger, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Eberhardt, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	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 Novartis Pharma GmbH

Datum	22. August 2017
Stellungnahme zu	Trametinib/Mekinist®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Liste der Abkürzungen

ADR	Adverse drug reaction
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATP	Adenosintriphosphat
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B
BSC	Best Supportive Care
CR	Complete Response
DCR	Disease-control rate
DFS	Disease-free survival
EMA	European Medicines Agency
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IFCT	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent review committee
KI	Konfidenzintervall
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MEK	Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) kinase
NE	nicht erreicht
NSCLC	Non-small cell lung cancer
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PD	Progressive disease
PFS	Progression-free survival
PR	Partial Response
SD	Stable disease
SmPC	Summary of product characteristics

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassung Trametinib (Mekinist®) ist zugelassen in Kombination mit Dabrafenib (Tafinlar®) für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer BRAF-V600-Mutation. Da für Patienten mit oder ohne Vorbehandlung keine randomisierten kontrollierten Studien zum direkten Vergleich von Trametinib plus Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, erfolgte im Dossier der Nachweis des Zusatznutzen mittels eines indirekten Vergleichs der Ergebnisse der nicht-vergleichenden Zulassungsstudie BRF113928 mit Daten der retrospektiven Studien Cardarella 2013 und Ding 2017 und der Registeranalyse NGM Köln 2017. Darin konnte insbesondere gezeigt werden, dass Trametinib plus Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer Verbesserung des medianen Überlebens um über ein Jahr und damit zu einer Verdopplung der medianen Überlebenszeit führt (nicht-vorbehandelte Patienten: 24,6 Monate vs. 10,8 Monate [Cardarella 2013] bzw. 10,5 Monate [NGM Köln 2017]; vorbehandelte Patienten: (18,2 Monate vs. 5,3 Monate [NGM Köln]). Obwohl das Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die „Verdopplung der medianen Überlebenszeit“ unter Dabrafenib-Trametinib-	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kombinationstherapie würdigt, hält es die vorgelegten Daten für „insgesamt nicht geeignet, um einen Zusatznutzen“ der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie abzuleiten. Das Institut begründet dies „vorrangig“ mit einer „hohen Anzahl von Zensierungen, die zudem maßgeblich zu einem frühen Zeitpunkt auftraten“, weshalb die Daten der Studie BRF113928 für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet seien. Im Rahmen dieser Stellungnahme legt Novartis deshalb die Ergebnisse des neuen Datenschnitts der Studie BRF113928 für nicht-vorbehandelte Patienten vom 28. April 2017 vor. Auch in diesem Datenschnitt wird ein medianes Überleben von 24,6 Monaten [95 %-KI: 12,3; NE] und damit eine Verdopplung des medianen Überlebens erreicht. Die neuen Daten reduzieren die Unsicherheit hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens für die Kohorte der nicht-vorbehandelten Patienten maßgeblich. Bis zum 28. April 2017 waren insgesamt 17 Ereignisse eingetreten (47%), 16 von 36 Patienten waren noch unter Beobachtung (44%) und drei Patienten hatten ihre Einwilligung zurückgezogen (8%). Daher liegt zum einen die Anzahl der für die Analyse des Gesamtüberlebens noch unter Beobachtung stehenden Patienten mit 44% nun deutlich niedriger (gegenüber 67 % im Datenschnitt vom 08.08.2016), zum anderen bestätigt die Konsistenz der Ergebnisse die Validität der Daten und somit den Zusatznutzen der Therapie. Hinsichtlich der vom IQWiG genannten weiteren Einschränkungen ist festzustellen: • Die beobachtete Überlebenszeitverlängerung übertrifft die für Studien in der Indikation NSCLC als klinisch relevant betrachtete Verlängerung (3,25 - 4 Monate)	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
um das 3 bis 4-fache. Aufgrund der Stärke des Effekts, des bereits bekannten Wirkmechansimus der zielgerichteten Inhibition des MAPK-Signalwegs und der über alle Studien einheitlichen Effektrichtung ist die beobachtete Verlängerung nicht allein dem Einfluss von verzerrenden Aspekten zuzuschreiben. • Die im Rahmen der Stellungnahme vorgelegte Gegenüberstellung der wichtigsten Patientencharakteristika, darunter Ethnie, Raucherstatus, ECOG-PS, Krankheitsstadium und Krankheitsdauer, weißt nicht darauf hin, dass die Unterschiede in den Studienpopulationen zu einer maßgeblichen Verzerrung des Ergebnisses zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Therapie führen könnten. • Entgegen der Behauptung des IQWiG lässt sich für die Studie NGM Köln 2017 nachweisen, dass die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt wurde. Alle Patienten der Studie Ding 2017 erhielten eine platinbasierte Kombinationschemotherapie. Die Anwendung zielgerichteter Therapien, darunter Dabrafenib und Trametinib, bei einzelnen Patienten der Studie Cardarella 2013 führt eher zu einer Unterschätzung des tatsächlichen Effekts von Trametinib plus Dabrafenib. • Aus den im Dossier vorgelegten Daten für die Verträglichkeit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber Chemotherapie ergab sich kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden gegenüber Chemotherapie. Zudem ist das Verträglichkeitsprofil der Dabrafenib-Trametinib-Kombination bei Patienten mit	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wie folgt bewertet: 1) <u>Patienten ohne Vorbehandlung:</u> Für Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
BRAF-V600-positivem NSCLC mit dem bei der Therapie von Patienten mit malignem Melanom vergleichbar, was die EMA in ihrer Bewertung berücksichtigt. Aus Sicht der EMA ist das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie beim NSCLC vergleichbar zu den Erkenntnissen in der Indikation Melanom. Sie stellt für die Dabrafenib-Trametinib-Kombination im Vergleich zu der platinbasierten Chemotherapie, bei der mehr als 85% der Patienten ≥ Grad 3 Ereignisse aufweisen, ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil fest. *Fazit: Insbesondere aufgrund der Stärke der Effekte und der gegenüber allen Vergleichsstudien einheitlichen Effektrichtung ist eine Beurteilung des Zusatznutzens der Dabrafenib-Trametinib-Kombination mit hinreichend hoher Ergebnissicherheit möglich. Zudem ist der biologische Wirkmechanismus der Inhibition des MAPK-Signalwegs bekannt.* *Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird aufgrund der Verdopplung der Überlebensdauer eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht. Darüber hinaus werden eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie deutlich höhere Remissionsrate erreicht. Das Fehlen einer direkt vergleichenden Studie lässt jedoch eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht zu. Der Zusatznutzen wird daher entsprechend § 5 Abs. 7 AM-NutzenV als* ***nicht quantifizierbar*** *eingestuft.*	2) <u>Patienten mit Vorbehandlung:</u> a) Patienten mit Vorbehandlung für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt ist: Für Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation mit Vorbehandlung, für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. b) Patienten mit Vorbehandlung für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist: Für Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation mit Vorbehandlung, für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Einleitung Trametinib ist ein reversibler, hochselektiver allosterischer Inhibitor der Mitogen-aktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 (MEK1) und 2 (MEK2) sowie deren Kinaseaktivität (1). Trametinib hemmt das Tumorwachstum, in dem es die Spiegel an phosphoryliertem ERK supprimiert und inhibiert den MAPK-Signalweg (2). Im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer; NSCLC) mit einer BRAF-V600-Mutation wird Trametinib in Kombination mit Dabrafenib (Tafinlar®) eingesetzt. Dabrafenib (Tafinlar®) ist ein selektiver, reversibler und potenter ATP-kompetitiver BRAF-Inhibitor und inhibiert die BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Codon 600. Dadurch kommt es durch Suppression der Spiegel an phosphoryliertem ERK zur Inhibition des MAPK-Signalwegs und damit zur Hemmung des Tumorwachstums (3). Die Dabrafenib-Trametinib-Kombination verstärkt die Inhibition des Signalwegs und verbessert somit die antiproliferative Wirkung (4-7). Trametinib ist bereits zur Therapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom in der Kombinationstherapie mit Dabrafenib zugelassen. Am 27. März 2017 erfolgte die Zulassungserweiterung für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer; NSCLC) mit einer BRAF-V600-Mutation. Das Lungenkarzinom ist ein vom respiratorischen Epithel ausgehender bösartiger Tumor	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Lunge (8). Bei rund 85 % aller Lungenkrebsfälle handelt es sich um ein NSCLC, ein BRAF-positives Karzinom liegt bei circa 1–2 % der NSCLC-Patienten vor (4, 9-11). Die Prognose von Patienten mit Lungenkrebs ist nach wie vor außerordentlich schlecht (12, 13). Für fortgeschrittene Stadien des NSCLC liegt das mediane Gesamtüberleben unter Standardchemotherapie lediglich bei 8 bis 12 Monaten (12, 14-17), nach 5 Jahren sind nur noch 4 % der Patienten mit Fernmetastasen am Leben (18). Für das vorbehandelte fortgeschrittene NSCLC unter Pemetrexed oder Docetaxel liegt das mediane Gesamtüberleben derzeit bei 5,5 bis 10,3 Monaten (19-28). Zum Überleben von Patienten im vorliegenden Indikationsgebiet mit fortgeschrittenem BRAF-V600-positiven NSCLC existieren bisher nur wenige Studien. Die umfassendste Untersuchung von Patienten mit BRAF-positivem NSCLC in Europa stellt aktuell die Studie von Barlesi et al. dar (9, 29). Die Autoren berichten eine mediane Überlebenszeit von 13,8 Monaten bei Patienten mit BRAF-positivem NSCLC im Stadium I-IV unter jedweder Therapie, was sich kaum vom medianen Überleben der Wildtyp-Population in dieser Studie unterscheidet (9). Mehrere retrospektive Studien fanden keinen Unterschied im Überleben von NSCLC-Patienten mit BRAF-Mutation gegenüber Wildtyp-NSCLC (30-33). Insofern kann aktuell davon ausgegangen werden, dass das Überleben unter Standardchemotherapie von Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-positivem NSCLC nicht vom medianen Überleben aller Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC abweicht. Mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie steht nun Patienten mit BRAF-V600-positivem, fortgeschrittenem NSCLC erstmals eine zielgerichtete Therapieoption zur	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verfügung. Internationale Leitlinien empfehlen die molekularpathologische Testung der BRAF-Mutation, damit die betroffenen Patienten von einer zielgerichteten Therapie profitieren können (31, 34). Die aktuelle NCCN Leitlinie spricht darüber hinaus eine Empfehlung für die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie bei Patienten mit BRAF-V600-positivem NSCLC aus (31). Im Rahmen der Beratung gemäß §8 AM-NutzenV hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie in diesem Anwendungsgebiet wie folgt festgelegt (35): • Für Patienten ohne Vorbehandlung mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0, 1 oder 2: Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed unter Beachtung des Zulassungsstatus) oder Carboplatin[21] in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel in Nanopartikel-Formulierung (nab-Paclitaxel). • Für Patienten ohne Vorbehandlung mit einem ECOG PS 2 alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung eine Monotherapie mit Gemcitabin oder	

[21] nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage IV zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vinorelbin. Für Patienten mit Vorbehandlung eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed[22] oder Nivolumab bzw. Best Supportive Care (BSC), falls eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist. Novartis folgt dieser Festlegung im vorgelegten Dossier (36). Am 20. April 2017 hat Novartis dem G-BA fristgerecht das Dossier zur Nutzenbewertung von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib vorgelegt. Der Bericht zur frühen Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde am 1. August 2017 veröffentlicht(37). Da für Patienten mit oder ohne Vorbehandlung keine randomisierten kontrollierten Studien zum direkten Vergleich von Trametinib plus Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, erfolgte im Dossier der Nachweis des Zusatznutzen mittels eines Vergleichs der Ergebnisse der nicht-vergleichenden Zulassungsstudie BRF113928 mit Daten der retrospektiven Studien und einer Registeranalyse. Die im Dossier vorgelegten Ergebnisse des Vergleichs zeigen, dass Patienten unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie von einer Verdopplung des Gesamtüberlebens, einer Verzögerung der Krankheitsprogression, sowie einer höheren Remissionsrate bei akzeptabler Verträglichkeit profitieren (36). Das IQWiG stuft die im Dossier vorgelegten Daten als nicht geeignet ein, um daraus einen Zusatznutzen abzuleiten. Zum Bericht zur frühen Nutzenbewertung des IQWiG (37), nimmt	

[22] außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Novartis nachfolgend Stellung. **2. Mortalität** **2.1 Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben** Das IQWiG schätzt die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Kohorte der nicht-vorbehandelten Patienten als „unpräzise“ aufgrund der hohen Anzahl an Zensierungen ein, die es gemäß Einschätzung des Instituts nicht erlauben, einen Zusatznutzen abzuleiten. Es ist richtig, dass die Aussagekraft für diese Kohorte aufgrund des frühen Datenschnitts am 08. August 2016 noch nicht ihre maximale Stärke erreicht hat, da zu diesem Zeitpunkt erst 10 Patienten (28%) verstorben waren. Die noch hohe Anzahl an Zensierungen ist begründet in der späteren Rekrutierung dieser Kohorte (seit 2015) und spricht zudem für den Zusatznutzen der Therapie. Die Rate der zensierten, aber noch unter Beobachtung stehenden Patienten zum Datenschnitt am 08. August 2016 ist mit 39 % (22 von 57 Patienten) deutlich geringer als in der Kohorte der nicht-vorbehandelten Patienten mit 67 % (24 von 36 Patienten). Die medianen Überlebenszeiten der vorbehandelten Patienten sind daher präziser und sollten im Umkehrschluss entsprechend für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet sein (Tabelle 1). Darauf geht das IQWiG in seiner Bewertung jedoch nicht ein. Es stellt für die Population der vorbehandelten Patienten ausschließlich fest, dass „die sehr geringe Patientenzahl auf Seiten der Vergleichstherapie“ keine valide Aussage zur Ableitung des Zusatznutzens der	Insbesondere die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zum Gesamtüberleben haben aufgrund der geringen Anzahl an untersuchten Patienten eine eingeschränkte Aussagekraft und sind deshalb nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib für nicht vorbehandelte Patienten abzuleiten. Die Bestimmung des medianen Gesamtüberlebens in Kohorte C der Studie BRF113928 basiert auf den Daten von 36 Patienten, für die Vergleichsstudien gingen Daten von 12 (Cardarella 2013), 28 (Ding 2017) und 22 (NGM Köln 2017) Patienten in die Analysen ein. Zwar liegt eine numerische Verdopplung der medianen Überlebenszeit vor, jedoch befindet sich das mediane Gesamtüberleben aus der Studie Ding 2017 innerhalb des Konfidenzintervalls der aus den Daten der Studie BRF113928 errechneten Überlebenszeit und die Konfidenzintervalle

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie zulasse. Novartis liegt nun für die Kohorte der nicht-vorbehandelten Patienten eine neuere Analyse zum Datenschnitt am 28. April 2017 vor (38). Zu diesem Zeitpunkt waren 17 Patienten (47 %) verstorben und 16 Patienten (44 %) waren noch in der Studie. Die neuen Ergebnisse bestätigen das mediane Überleben von 24,6 Monaten [95 %-KI: 12,3; NE] und damit die Validität der Daten und den Zusatznutzen der zielgerichteten BRAF-Inhibition mittels der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie (Tabelle 2). Das 2-Jahres-Überleben liegt bei 51 % [95%-KI: 33; 67]. Sowohl nicht-vorbehandelte als auch vorbehandelte Patienten weisen mit 24,6 und 18,2 Monaten eine für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC außergewöhnlich lange mediane Überlebenszeit auf. Damit bestätigt sich das Ergebnis des historischen Vergleichs, eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie von 12,9 bis 14,1 Monaten gegenüber Chemotherapie (36). Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC liegt im Allgemeinen unter der Standard-Kombinationschemotherapie bei etwa 8 bis 12 Monaten (14-17). Für das vorbehandelte fortgeschrittene NSCLC unter Pemetrexed oder Docetaxel	von Studie BRF113928 und Studie NGM Köln überlappen. Auswertungen der im EPAR unterstützend herangezogene IFCT-Studie zeigen zudem für Patienten mit BRAF-V600-positivem NSCLC unter Standardtherapie ein mit den Ergebnissen der Studie BRF113928 vergleichbares medianes Gesamtüberleben[32].

[32] Zitat aus dem Assessment Report der EMA zu Trametinib/Dabrafenib: *[…] "Moreover, the data available do not seem to indicate a clear OS improvement with the combination trametinib-dabrafenib in the BRF113928 study (median OS 17.6 months) compared with the "historical" IFCT database (median OS 15.2-17.2 months)." […]*

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
liegt das mediane Gesamtüberleben derzeit bei 5,5 bis 10,3 Monaten (19-28). Patienten mit BRAF-V600-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombination behandelt werden, weisen unabhängig von der Therapielinie maßgeblich längere Überlebenszeiten auf als Patienten unter Chemotherapie; die Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Dabrafenib-Trametinib-Therapie liegt bei etwa einem Jahr (Tabelle 2). Auch wenn die Datenbasis aufgrund der Seltenheit der Erkrankung bislang noch limitiert ist, lässt sich somit feststellen, dass die verfügbaren Studienergebnisse auf einen deutlichen Überlebensvorteil von Patienten unter Dabrafenib-Trametinib-Therapie hinweisen. Insbesondere die hohe Konsistenz der Ergebnisse spricht für die Robustheit der Daten. Darüber hinaus wird die Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Dabrafenib-Trametinib-Kombination auch durch die gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erreichte Verbesserung der Endpunkte progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen untermauert, die in verschiedenen Studien mit einem verlängerten Gesamtüberleben assoziiert waren (39, 40). **2.2 Ergänzende Darstellung der Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) Studienergebnisse** Das IQWiG führt als „weitere Einschränkung“ der vorgelegten Daten auf, dass Novartis die Überlebensdaten der IFCT-Studie (29) nicht ergänzend den Ergebnissen der BRF113928	Auswertungen der im EPAR unterstützend herangezogene IFCT-Studie zeigen zudem für Patienten mit BRAF-V600-positivem NSCLC unter Standardtherapie ein mit den Ergebnissen der Studie BRF113928 vergleichbares medianes

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie gegenübergestellt hat (37). Novartis hat diese Studie aus dem historischen Vergleich ausgeschlossen, da das Selektionskriterium E2 „fortgeschrittenes BRAF-V600-positives NSCLC“ nicht erfüllt war. So weist die in der bibliographischen Recherche gefundene Publikation keine Daten für Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-positivem NSCLC auf, es existiert ebenso keine exakte Angabe zur Verteilung der UICC-Stadien (9). Aus der Publikation ergibt sich, dass 7.245 (84 %) Patienten ein UICC-Stadium III oder IV oder ein Rezidiv aufweisen. Unklar bleibt die Verteilung der UICC-Stadien bei Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-positivem NSCLC (Stadium IIIB oder IV). Auch zur Verteilung der Therapieregime in der relevanten Zielpopulation gibt es keine Angabe. Aus der Publikation lassen sich zudem keine Überlebensdaten für Patienten mit BRAF-V600-Mutation ableiten, da hier lediglich eine Darstellung für Patienten jeglichen Stadiums mit BRAF-positivem NSCLC präsentiert wird, wobei auch für diese Population nur Daten für 132 (von insgesamt 230) Patienten vorliegen. Dem Ausschluss dieser Publikation folgt das IQWiG in seinem Bericht an anderer Stelle (37). Zu der IFCT-Studie liegt Novartis weiterhin eine Auswertung vor, in die Daten von insgesamt 17.640 NSCLC-Patienten eingingen, davon 250 (1,4 %) mit einer BRAF-Mutation, darunter 189 Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation (29). Entgegen der Kritik des IQWiG lässt Novartis es nicht unerwähnt, dass ihm ein separater Bericht der IFCT	Gesamtüberleben[33]. Darüber hinaus sind die herangezogenen Studienpopulationen nur unzureichend vergleichbar. Aus den verfügbaren Daten geht hervor, dass sich die Patienten der Studie BRF113928 insbesondere hinsichtlich des ECOG PS von den Patienten der retrospektiven Analysen unterschieden und eine bessere Prognose aufwiesen.

[33] Zitat aus dem Assessment Report der EMA zu Trametinib/Dabrafenib: *[…] “Moreover, the data available do not seem to indicate a clear OS improvement with the combination trametinib-dabrafenib in the BRF113928 study (median OS 17.6 months) compared with the “historical” IFCT database (median OS 15.2-17.2 months).” […]*

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vorliegt. Im Gegenteil werden die Daten explizit in Abschnitt 3.2.2 des Dossiers (*Tabelle 3-5 Wirksamkeit der Erst- und Zweitlinientherapie bei Patienten mit BRAF-V600E- positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom)* dargestellt und entsprechend als Referenz in Abschnitt 3.2.7 des Dossiers sowie in Modul 5 angegeben. Obwohl das IQWiG feststellt, dass für die Teilpopulation der Patienten unter platinbasierter Chemotherapie keine Auswertung vorliegt, halten es die Autoren des Berichts „für nicht nachvollziehbar“, dass die Daten zum Gesamtüberleben der Patienten mit BRAF-V600E-Mutation nicht ergänzend im Dossier herangezogen wurden. Aus Sicht von Novartis erscheint der direkte Vergleich der Ergebnisse der IFCT-Studie mit der BRF113928 Studie nicht sachgerecht, weil wesentliche Voraussetzungen zum Vergleich der Studien nicht gegeben sind: • Das in den Selektionskriterien festgelegte Krankheitsstadium IIIB oder IV kann für die Subgruppe der BRAF-V600E-positiven NSCLC-Patienten, die in die Überlebenszeitanalyse eingingen nicht näher beschrieben werden. Es existiert für keinen der untersuchten Endpunkte eine Auswertung für die Subgruppe der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB oder IV) und BRAF-V600-Mutation. Damit ist das Selektionskriterium E2 nicht erfüllt. • Darüber hinaus stellt das Stadium der Erkrankung den bedeutendsten prognostischen Einflussfaktor auf das Überleben der Patienten dar (41-43), damit ist ein Einschluss dieser Daten in den historischen Vergleich nicht gerechtfertigt. • Weiterhin erhielten mehr als die Hälfte der untersuchten Patienten der IFCT-Studie	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nicht die definierte zweckmäßige Vergleichstherapie. 34% der Patienten erhielten überhaupt keine systemische Therapie. Damit ist das Selektionskriterium E4 nicht erfüllt. Dennoch stellt Novartis nachfolgend ergänzend die Ergebnisse der IFCT-Studie dar. Das mediane Überleben der 143 Patienten mit einem BRAF-V600E-positivem NSCLC lag bei 17,2 Monaten [95 %-KI: 11,5; NE]. Aus der Darstellung der Patientencharakteristika der 143 Patienten, die in die Überlebenszeitanalyse eingingen, geht hervor, dass bei 75 Patienten (52,4 %) ein metastasierendes NSCLC vorlag, wohingegen 68 Patienten (47,6 %) keine Metastasen aufwiesen. 70 der 143 Patienten (49 %) erhielten in erster Therapielinie eine platinbasierte Kombinationschemotherapie mit Taxanen, Vinorelbin oder Pemetrexed, 49 Patienten erhielten keine Therapie (34,3 %). 24 Patienten erhielten eine andere Therapie, z.B. im Rahmen einer klinischen Studie. Eine Subgruppenanalyse für Patienten mit BRAF-V600E-positivem NSCLC, die keinen BRAF-Inhibitor erhalten hatten (n=127), weist ein medianes Überleben von 15,2 Monaten [95 %-KI: 9,6; NE] aus (Tabelle 2). Das mediane Überleben der Patienten mit BRAF-V600-positivem NSCLC jeglichen Stadiums in der IFCT-Studie ist damit um etwa 7–9 Monate kürzer als das mediane	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-positivem NSCLC unter Dabrafenib-Trametinib-Erstlinientherapie[23]. **2.3 Effektgröße** Das IQWiG stellt für den Endpunkt Gesamtüberleben fest, dass „ein größerer als der beobachtete Unterschied“ notwendig sei, um auszuschließen, dass der Unterschied alleine auf verzerrenden Aspekten beruhe. Jedoch geht das IQWiG nicht weiter auf die erforderliche Höhe des Effekts ein, mit der eine Verzerrung aus Sicht des Instituts ausgeschlossen werden könnte. Für die Durchführung von klinischen Studien gilt derzeit in der Indikation NSCLC eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 3,25 bis 4 Monate als klinisch bedeutsam (44). Das Ziel für die 1-Jahres-Überlebensrate wird ausgehend von 53 % unter Standardtherapie mit 61 % für die Intervention angegeben. Im vorliegenden historischen Vergleich ist das Gesamtüberleben unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie für nicht-vorbehandelte Patienten um 13,8 bis 14,1 Monate und bei vorbehandelten Patienten um 12,9 Monate länger als unter Chemotherapie (Tabelle 2). Dieser Überlebensvorteil ist nicht alleine verzerrenden	Ihre Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

[23] Unterschiede in der Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben erschweren zusätzlich die Interpretierbarkeit des Vergleichs beider Studienergebnisse. So wurde das mediane Überleben in der IFCT-Studie ab dem Datum der Testanforderung berechnet, wohingegen in der BRF113928 Studie eine Berechnung ab dem Therapiebeginn erfolgte. Dies führt zu einer potentiellen Überschätzung der Überlebenszeit in der IFCT-Studie gegenüber der BRF113928 Studie.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einflussfaktoren zuzuschreiben. Die Überlebenszeitverlängerung unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinations-therapie übertrifft die in der vorliegenden Indikation als klinisch relevant betrachtete Verlängerung (3,25 bis 4 Monate) um das 3 bis 4-fache. Darüber hinaus weisen die verfügbaren Informationen zu den Vergleichsstudien eher auf verzerrende Aspekte zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Therapie hin (siehe dazu die detaillierte Ausführung zu den Unterschieden in den Patientencharakteristika in Abschnitt 4.2 der vorliegenden Stellungnahme). *Fazit: Die neuen Ergebnisse der BRAF113928 Studie bestätigen die Validität der Daten und den Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie. Es zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben weiterhin eine Verdopplung der Überlebenszeit unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber Chemotherapie. Dies gilt sowohl für vorbehandelte als auch für nicht-vorbehandelte Patienten. Aufgrund der Konsistenz und der Stärke des Effekts und der über alle Studien einheitlichen Effektrichtung ist dieser nicht dem alleinigen Einfluss von Störgrößen zuzuschreiben. Nach den Kriterien der AM-NutzenV, unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des eindeutig positiven Effekts auf die Überlebenszeit ergibt sich somit in der* ***Nutzenkategorie „Mortalität“ ein Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie*** *gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.*	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. Morbidität Die Ergebnisse zu den Endpunkten progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen werden in der Bewertung des IQWiG nicht diskutiert (37). Dennoch stellen die hohen Ansprechraten unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie sowie die Verzögerung der Progression für Patienten, für die bislang keine vergleichbar wirksame Therapie existiert, eine maßgebliche Verbesserung dar. Neue Analysen für die Kohorte der nicht-vorbehandelten Patienten zum Datenschnitt am 28. April 2017 bestätigen die hohe Effektivität der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie (38). So liegt das mediane progressionsfreie Überleben in der nicht-vorbehandelten Kohorte bei 14,6 Monaten [96 %-KI: 7,0; 22,1] bei Erhebung durch das unabhängige Expertenkomitee (independent review committee; IRC) bzw. 10,9 Monaten [7,0; 16,6] bei Erhebung durch den Prüfarzt gegenüber 4,1 bis 5,2 Monaten unter platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 3, Abbildung 2, Abbildung 3). Die Remissionsrate liegt bei 64 % [95 %-KI: 46; 79] unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber 28,6 bis 38,5 % unter zweckmäßiger Vergleichstherapie (Tabelle 4). Es zeigten sich unter Dabrafenib-Trametinib-Therapie zwei komplette Remissionen. Die medianen Ansprechdauern von 15,2 Monaten [95 %-KI: 7,8; 23,5] bei Erhebung durch IRC bzw. 10,4 Monaten [95 %-KI: 8,3; 17,9] bei Erhebung durch den Prüfarzt sind lang (Abbildung 4 und Abbildung 5). Die unter Dabrafenib-Trametinib-Kombination erreichte Verzögerung der Progression ist	Ihre Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von hoher Patientenrelevanz, da die anhaltende Reduktion der Tumorlast und das längere progressionsfreie Überleben nicht nur durch die Verbesserung der Symptome, sondern auch durch die Wahrnehmung einer längerfristigen Krankheitskontrolle sowie den Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation als spürbare Verbesserung der Erkrankung erfahrbar sind. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA) berücksichtigt diesen Zusammenhang als vorteilhaften Effekt der Dabrafenib-Trametinib-Kombination und stellt fest, dass „etwa 80 % der Remissionen zum Zeitpunkt der ersten Bildgebung, nach ca. 6 Wochen, beobachtet wurden und daher eine schnelle Symptombesserung zu erwarten ist. Die mediane Ansprechdauer in der Kombinations-Zweitlinienkohorte lag bei 12,6 Monaten (IRC, Datenschnitt 08.08.2016), was mit einer verzögerten Symptomverschlechterung assoziiert wird“ (45).[24] Auch in der mündlichen Anhörung im Rahmen der Nutzenbewertung von Crizotinib in der Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC wurde von klinischen Experten bestätigt, dass die Remissionsrate bei der Therapieentscheidung eine große Rolle spielt, weil Patienten, die von einer Remission profitieren, eine deutliche Verbesserung der Krankheitssymptomatik erleben (46). Das Tumoransprechen ist bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen dementsprechend ein bedeutsames Therapieziel (47). Der Allgemeinzustand verbessert sich und die Progression der Erkrankung kann aufgehalten werden (48, 49). Unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie konnten auch bereits vorbehandelte	

[24] “About 80% of responses were observed at first imaging, i.e. at 6 weeks, thus early symptom relief is expected. Median duration of response for the combination 2nd line plus population was found to be 12.6 months (IRC). Prolonged duration of response, as in this case, is associated with delayed progression in symptoms.” EMA, 20017

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten komplette Remissionen erreichen (Tabelle 4). So zeigten zwei Fallberichte von Patientinnen mit bereits vorbehandeltem fortgeschrittenem BRAF-V600E-positivem NSCLC unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie, die ebenfalls in der BRF113928 Studie behandelt wurden, eine langanhaltende partielle sowie eine komplette Remission mit jeweils nach Einschätzung der Autoren dramatischer Verbesserung der Krankheitssymptomatik, wie Schmerzen und Dysphagie (Schluckstörung) (Abbildung 6 und Abbildung 7) (50). Die Remissionsdauer bei der Patientin mit partieller Remission betrug 8 Monate und bei der Patientin mit kompletter Remission 10 Monate, wobei die Remissionen zum Zeitpunkt der Manuskript-Erstellung noch andauerten. *Fazit: Die neuen Ergebnisse der BRAF113928 Studie bestätigen auch für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen die Überlegenheit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber Chemotherapie. Nach den Kriterien der AM-NutzenV, unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des eindeutig positiven Effekts ergibt sich somit in der* ***Nutzenkategorie „Morbidität“ ein Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie*** *gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.* **4. Verträglichkeit** Das IQWiG stuft die vorgelegten Daten für den Endpunkt Verträglichkeit als nicht	Ihre Anmerkungen werden zur Kenntnis

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
interpretierbar ein, weil keine Vergleichsdaten für Patienten mit BRAF-V600-Mutation vorgelegt werden konnten. Zudem kritisiert das IQWiG, dass hierzu keine systematische Recherche durchgeführt worden sei. Dies ist nicht richtig. Es wurde gemäß den Vorgaben des G-BA eine breite systematische bibliographische Suche sowie eine entsprechende Suche in Studienregistern durchgeführt, die entsprechend im Dossier (Abschnitt 4.2.3 sowie Anhang 4-A bis D) dokumentiert wurde. In den durchgeführten Recherchen konnte jedoch keine Studie identifiziert werden, die Daten zur Verträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation berichtet. Da keine Vergleichsdaten für BRAF-V600-positive Patienten zur Verfügung standen, stellte Novartis im Nutzendossier die unerwünschten Ereignisse der BRF113928 Studie den Ergebnisses des Chemotherapie-Arms der PROFILE 1007 Studie für vorbehandelte Patienten sowie des Chemotherapie-Arms der PROFILE 1014 Studie für nicht-vorbehandelte Patienten gegenüber. Darüber hinaus wurden die Nebenwirkungsprofile von Pemetrexed und Paclitaxel dem Nebenwirkungsspektrum der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenübergestellt, weil sich in den Patientendaten der NGM Studie zeigte, dass Pemetrexed und Paclitaxel die am häufigsten gewählten Kombinationspartner für die platinbasierte Chemotherapie waren (36). Aus den vorgelegten Vergleichen ergaben sich keine Anhaltspunkte für einen größeren Schaden der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber Chemotherapie. Zudem ist das Verträglichkeitsprofil der Dabrafenib-Trametinib-Kombination bei Patienten	genommen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit BRAF-V600-positivem NSCLC mit dem bei der Therapie von Patienten mit malignem Melanom vergleichbar (1, 3), was die EMA in ihrer Bewertung der Verträglichkeit der Dabrafenib-Trametinib-Therapie berücksichtigt. So stellt sie fest, dass „in der Gesamtschau das Sicherheitsprofil von Dabrafenib (Tafinlar®) in Kombination mit Trametinib (Mekinist®) bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600-Mutation mit den bereits bekannten Sicherheitsaspekten für die Indikation fortgeschrittenes BRAF-V600-mutiertes Melanom übereinstimmt“ (45).[25] Aus Sicht der EMA ist „das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie beim NSCLC vergleichbar zu den Erkenntnissen in der Indikation Melanom. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden als handhabbar betrachtet, wenn die Empfehlungen der Fachinformationen berücksichtigt werden“ (45).[26] Novartis ist sich bewusst, dass die Beurteilung des Endpunktes Verträglichkeit aufgrund des Fehlens von Vergleichsdaten für Patienten mit BRAF-positivem NSCLC nur begrenzt möglich ist. Dennoch gibt es derzeit keinen Anhaltspunkt für ein abweichendes Toxizitätsprofil der Chemotherapie bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation, auch dieser Gesichtspunkt muss angemessen berücksichtigt werden. Auch die EMA vergleicht die Verträglichkeit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie bei Patienten mit BRAF-V600-positivem NSCLC gegenüber Chemotherapie bei Patienten ohne Nachweis einer	

[25] “Overall, the safety profile of dabrafenib (Tafinlar) in combination with trametinib (Mekinist) in patients with advanced NSCLC harbouring a BRAF V600 mutation appears in line with the safety aspects known for the indication of the combination in advanced BRAF V600 mutant melanoma.“; EMA 2017

[26] “The safety profile of the combination treatment in NSCLC is similar to what has been observed for the melanoma indication. ADRs[26] are considered manageable when following the recommendations in the SmPC[26]s.”; EMA, 2017

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
BRAF-Mutation und stellt fest, dass „das Sicherheitsprofil der Dabrafenib-Trametinib-Kombination im Vergleich zum bekannten Sicherheitsprofil der platinbasierten Chemotherapie, bei der mehr als 85% der Patienten ≥ Grad 3 Ereignisse aufweisen, worunter die häufigsten ≥ Grad 3 Ereignisse Neutropenie (>60 %), Übelkeit (9 bis 37 %) und Erbrechen (8 bis 35 %) darstellen, vorteilhaft ist“ (45).[27] Die dargestellten Daten ermöglichen daher unter Berücksichtigung der Limitationen und der bekannten Verzerrung durch die Unterschiede in der Behandlungsdauer zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie die Schlussfolgerung, dass ein größerer Schaden durch die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie ausgeschlossen ist. *Fazit: Insgesamt ergeben die vorhandenen Daten **keinen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden durch die Dabrafenib-Trametinib-Therapie gegenüber Chemotherapie**. Der Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie wird somit nicht durch negative Effekte relativiert, die zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen würden.* **5. Aussagekraft der Vergleichsstudien** **5.1 Größe der Vergleichspopulationen**	1) Patienten ohne Vorbehandlung Auswertungen der im EPAR unterstützend

[27] „The safety profile of the dabrafenib-trametinib combination compares favourably to the known safety profile of the platinum-based doublet chemotherapy where patients experience ≥ grade 3 events in more than 85% of patients with the most common ≥ grade 3 adverse events being neutropenia (>60%), nausea (9 to 37%), vomiting (8 to 35%) (Schiller JH. et al, 2002).” EMA, 2017

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG hält die im Dossier vorgelegten Vergleichsdaten aufgrund der kleinen Patientenzahlen und der damit begründeten eingeschränkten Aussagekraft der Daten für ungeeignet. Diese Bewertung, die die vollständige derzeit vorliegende Evidenz als unzureichend für den Nachweis eines Zusatznutzens erachtet, trägt dem besonderen Umstand der Seltenheit der Erkrankung damit nicht ausreichend Rechnung. Das IQWiG stellt die Patientenzahlen der Vergleichsstudien korrekt dar, geht aber in diesem Zusammenhang eben nicht darauf ein, dass die eingeschlossenen Studien zum aktuellen Zeitpunkt die bestverfügbare Evidenz für das seltene BRAF-V600-positive NSCLC darstellen. Dennoch muss die vorhandene Evidenz aus Sicht von Novartis bestmöglich im Sinne des Wohls der betroffenen Patientinnen und Patienten genutzt werden. Das Fehlen von randomisierten Studien mit hohen Patientenzahlen ist begründet in der Seltenheit der Erkrankung. Die vorliegende Phase-II-Studie BRF113928 schloss den ersten Patienten für die Kombinationstherapie im Jahr 2013 ein. Vier Jahre waren nötig bis die ersten validen Erkenntnisse aus der BRF113928 Studie getroffen werden konnten. Für die Durchführung einer RCT ist mit einer erheblich längeren Studiendauer zu rechnen bis valide Ergebnisse zur Verfügung stehen. Die EMA, kann „die Gründe für das angewandte Studiendesign im Hinblick auf die Seltenheit der Erkrankung nachvollziehen“(45).[28] In einer	herangezogene IFCT-Studie zeigen zudem für Patienten mit BRAF-V600-positivem NSCLC unter Standardtherapie ein mit den Ergebnissen der Studie BRF113928 vergleichbares medianes Gesamtüberleben[34]. Darüber hinaus sind die herangezogenen Studienpopulationen nur unzureichend vergleichbar. Aus den verfügbaren Daten geht hervor, dass sich die Patienten der Studie BRF113928 insbesondere hinsichtlich des ECOG PS von den Patienten der retrospektiven Analysen unterschieden und eine bessere Prognose aufwiesen. 2) <u>Patienten mit Vorbehandlung:</u> Für Trametinib plus Dabrafenib zieht der pharmazeutische Unternehmer die Kohorte B der Studie BRF113928 heran, in die 57 vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden. Für den Vergleich werden Ergebnisse von fünf vorbehandelten Patienten aus der Registeranalyse NGM

[28] “The reasons for the implemented study design are understood in view of the rarity of the disease.”; EMA, 2017.

[34] Zitat aus dem Assessment Report der EMA zu Trametinib/Dabrafenib: *[…] “Moreover, the data available do not seem to indicate a clear OS improvement with the combination trametinib-dabrafenib in the BRF113928 study (median OS 17.6 months) compared with the “historical” IFCT database (median OS 15.2-17.2 months).” […]*

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Indikation, deren Zielpopulation eine Überlebenszeit von maximal einem Jahr aufweist, wäre es ethisch nicht angemessen, diesen schwer erkrankten Patienten die Dabrafenib-Trametinib-Therapie über einen noch längeren Zeitraum vorzuenthalten. Darüber hinaus ist die biologische Wirksamkeit der kombinierten Inhibition des MAPK-Signalweges bekannt und etabliert. So ist die Wirksamkeit und Sicherheit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie bei Patienten mit BRAF-V600-mutierten Tumoren bereits durch die Studien für das maligne Melanom eindrücklich belegt worden ist (51-54). Des Weiteren kritisiert das IQWiG, dass die Ergebnisse der Studie von Ding et al. zum Gesamtüberleben sich nicht ausschließlich auf die Zielpopulation der Patienten mit BRAF-V600-Mutation beziehen. In dieser Analyse wurden insgesamt 28 Patienten unter platinbasierter Chemotherapie untersucht, davon wiesen 24 Patienten eine BRAF-V600E-Mutation und vier Patienten eine andere BRAF-Mutation (G469A: n=3 und G469V: n=1) auf (55). Es erfolgte gemäß den publizierten Methoden des IQWiG (56) ein Einschluss der Publikation, da 85,7 % der Patienten die gemäß Selektionskriterium E2 definierte Mutation aufwiesen und daher davon ausgegangen werden kann, dass verlässliche Aussagen zur Wirksamkeit der platinbasierten Chemotherapie bei BRAF-V600-mutiertem NSCLC aus den Angaben in dieser Publikation getroffen werden können.[29] Ungeachtet dessen wurde das mediane Gesamtüberleben der Studie von Ding et al. aufgrund von Unterschieden in der Operationalisierung des Endpunktes nicht direkt dem Ergebnis der BRF113928 Studie	Köln 2017 vorgelegt. Die Daten von fünf vorbehandelten Patienten lassen keine valide Aussage zur Ableitung eines Zusatznutzens von Trametinib plus Dabrafenib zu.

[29] Zitiert wird hier das derzeit gültige IQWiG-Methodenpapier 5.0 obwohl zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch das Methodenpapier 4.2. gültig war. Inhaltlich weichen beide Dokumente in diesem Punkt nicht voneinander ab, so dass das Zitat des aktuellen Methodenpapiers nicht im Widerspruch zur Aussage steht.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gegenübergestellt, sondern nur ergänzend dargestellt. Es wurden aus der Publikation lediglich die Ergebnisse für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen in den historischen Vergleich aufgenommen. Die Kritik des IQWiG ist an dieser Stelle daher nicht berechtigt. **5.2 Vergleichbarkeit der Studienpopulationen** Das IQWiG hält die vorgelegten Überlebensdaten für ungeeignet zur Bewertung des Zusatznutzens, weil die Studienpopulationen nur unzureichend vergleichbar seien. Novartis hält diese Kritik für nicht zutreffend. Die Seltenheit der Erkrankung ist angemessen zu berücksichtigen und die vorgelegten Nachweise sind trotz potentiell verzerrender Unterschiede in den Studienpopulationen als bestverfügbare Evidenz für die Bewertung heranzuziehen. Die Daten für die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie entstammen einer klinischen Phase-II-Studie während die Daten für die zweckmäßige Vergleichstherapie auf retrospektiven Analysen von Patientendaten beruhen. Unterschiede in den Patientencharakteristika sind daher zu erwarten, diskutiert werden müssen die Richtung des potentiell verzerrenden Aspektes sowie der Einfluss auf die Bewertung des Zusatznutzens der Dabrafenib-Trametinib-Kombinations-therapie. Das IQWiG nennt Ethnie, Raucherstatus, ECOG PS, Krankheitsstadium und Krankheitsdauer als potentiell prognostische Einflussfaktoren auf das Überleben, deren Unterschiede eine unzureichende Vergleichbarkeit der Studienpopulationen gemäß	Die Zulassung von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wurde auf Basis von Ergebnissen aus der nicht randomisierten, offenen Studie BRF113928 erteilt. In dieser wurden erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation eingeschlossen und in drei Kohorten (Kohorte A bis C) untersucht. Die Patienten mussten zudem einen ECOG PS von ≤ 2 aufweisen. In den Kohorten B und C wurden 57 beziehungsweise 36 Patienten betrachtet, die mit der Kombination aus Trametinib und Dabrafenib behandelt wurden. Kohorte A ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da hier eine Monotherapie mit Dabrafenib untersucht wurde. Die Patienten der Kohorte B waren dabei mit mindestens einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelt, während in Kohorte C Patienten ohne Vorbehandlung

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einschätzung des Instituts bedingen. Für das NSCLC sind viele potentielle prognostische Faktoren in einzelnen Studien untersucht worden, die Anzahl der potentiell prognostischen Faktoren, die in Studien untersucht wurden liegt dabei weit über hundert (43). Der bedeutendste prognostische Faktor ist dabei das Stadium der Erkrankung gemäß TNM-Klassifikation (41, 42). Für das fortgeschrittene NSCLC wurden in verschieden Studien insbesondere folgende weiteren prädiktiven Faktoren für das mediane Überleben von Patienten unter Chemotherapie identifiziert: Stadium III vs. IV, Hyperkalziämie, Obstruktion der oberen Vena cava, Gewichtsverlust und ECOG-PS (43, 57, 58). Einige Studien bestätigten auch Rauchen als prognostischen Faktor auf das Überleben (59-61). Eine besonders gute Prognose weisen nach den Ergebnissen einer großen Meta-Analyse klinischer Phase II und III Studien insbesondere Frauen unter 71 Jahren mit gutem ECOG-PS auf (62). Grundsätzlich gilt bei der Interpretation der prognostischen Faktoren zu beachten, dass Tumor- oder Patient-bezogene Faktoren nicht unbedingt einen direkten Einfluss auf das Überleben haben müssen, sondern, dass diese zunächst die Therapieentscheidung (und ggf. auch die Entscheidung über die Teilnahme an klinischen Studien) beeinflussen können und damit einen indirekten Einfluss auf das Überleben haben (63). Es ist somit durchaus nachvollziehbar, dass sich Patientencharakteristika in klinischen Studien von Patientencharakteristika in retrospektiven Patientendatenanalysen unterscheiden können. Nachfolgend werden die vom IQWiG genannten Unterschiede in den	für die metastasierte Erkrankung eingeschlossen waren. Die Dosierung beider Substanzen erfolgte entsprechend den Vorgaben der Fachinformation. Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrate (ORR). 1) <u>Patienten ohne Vorbehandlung:</u> Auf der Seite von Trametinib plus Dabrafenib wurde die Kohorte C der Studie BRF113928 herangezogen. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie diskutiert der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus den retrospektiven Patientendatenanalysen Cardarella 2013, Ding 2017 und NGM Köln 2017. Insbesondere die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zum Gesamtüberleben haben aufgrund der geringen Anzahl an untersuchten Patienten eine eingeschränkte Aussagekraft und sind deshalb nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib für nicht vorbehandelte Patienten abzuleiten. Die Bestimmung des medianen Gesamtüberlebens in Kohorte C der Studie

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patientencharakteristika getrennt für nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten im Hinblick auf eine potentielle Verzerrung des Endpunktes Gesamtüberleben diskutiert. <u>Unterschiede in den Patientencharakteristika der nicht-vorbehandelten Patienten</u> • Ethnie: Der Anteil an kaukasischen Patienten liegt bei 83 % in der BRF113928 Studie vs. 88 % in der Studie von Cardarella et al. und ist damit vergleichbar. In der NGM Studie war die Ethnie nur bei 50 % der Patienten bekannt, diese wiesen alle eine kaukasische Abstammung auf. Da es sich um deutsche Daten handelt, ist eher nicht davon auszugehen, dass sich ein maßgeblicher Anteil nicht-kaukasischer Patienten in der Analyse befindet. Die Wahrscheinlichkeit für Verzerrung des Endpunktes Gesamtüberleben aufgrund der Ethnie ist daher als gering einzustufen. • Raucherstatus: Der Anteil an Nichtrauchern liegt bei 28 % in der BRF113928 Studie sowie in der Studie von Cardarella et al. und ist damit identisch. In der NGM Studie waren sechs Patienten (23 %) Nichtraucher (nicht wie in Tabelle 12 des IQWiG-Berichts angegeben fünf Patienten) und 73 % ehemalige oder aktuelle Raucher, für einen Patienten fehlten die Angaben. Die Wahrscheinlichkeit für Verzerrung des Endpunktes Gesamtüberleben aufgrund des Raucherstatus ist bei einer vergleichbaren Rate an Nichtrauchern in den Studien als gering einzustufen.	BRF113928 basiert auf den Daten von 36 Patienten, für die Vergleichsstudien gingen Daten von 12 (Cardarella 2013), 28 (Ding 2017) und 22 (NGM Köln 2017) Patienten in die Analysen ein. Zwar liegt eine numerische Verdopplung der medianen Überlebenszeit vor, jedoch befindet sich das mediane Gesamtüberleben aus der Studie Ding 2017 innerhalb des Konfidenzintervalls der aus den Daten der Studie BRF113928 errechneten Überlebenszeit und die Konfidenzintervalle von Studie BRF113928 und Studie NGM Köln überlappen. Auswertungen der im EPAR unterstützend herangezogene IFCT-Studie zeigen zudem für Patienten mit BRAF-V600-positivem NSCLC unter Standardtherapie ein mit den Ergebnissen der Studie BRF113928 vergleichbares medianes Gesamtüberleben[35]. Darüber hinaus sind die herangezogenen Studienpopulationen nur unzureichend vergleichbar. Aus den verfügbaren Daten geht hervor, dass sich die Patienten der

[35] Zitat aus dem Assessment Report der EMA zu Trametinib/Dabrafenib: *[…] "Moreover, the data available do not seem to indicate a clear OS improvement with the combination trametinib-dabrafenib in the BRF113928 study (median OS 17.6 months) compared with the "historical" IFCT database (median OS 15.2-17.2 months)." […]*

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• ECOG PS: Der ECOG PS ist für alle Patienten der BRF113928 Studie und für 12 von 26 Patienten der NGM Studie bekannt. In der Publikation von Cardarella et al. gibt es keine Angabe zum ECOG PS. Eine potentielle Verzerrung kann daher nicht ausgeschlossen werden, wobei aufgrund der fehlenden Informationen nicht auf die Richtung des Effektes geschlossen werden kann. • Krankheitsstadium: Der Anteil der Patienten im metastasierten Stadium liegt bei 97 % in der BRF113928 Studie vs. 72 % in der Studie von Cardarella et al. vs. 92 % in der NGM Studie. In der Studie von Cardarella et al weisen 17 % der Patienten ein frühes Erkrankungsstadium (Stadium I oder II) auf wohingegen in der BRF113928 Studie sowie in der NGM Studie nur Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (Stadium III oder IV) untersucht wurden. Damit könnte eine potentielle Verzerrung zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber den Ergebnissen von Cardarella et al. vorliegen. • Krankheitsdauer: Die Erkrankungsdauer von Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn lag in der BRF113928 Studie bei ca. zwei Monaten vs. etwa einem Monat in der NGM Studie. Die Erkrankungsdauer in der BRF113928 Studie ist definiert vom Datum der histologischen Erstdiagnose des NSCLC, während sie in der NGM Studie ab dem Zeitpunkt der ärztlich dokumentierten Erstdiagnose berechnet wurde. Aus methodischen Gründen sind daher Abweichungen möglich. Grundsätzlich muss berücksichtigt werden, dass das Gesamtüberleben in beiden Studien ab	Studie BRF113928 insbesondere hinsichtlich des ECOG PS von den Patienten der retrospektiven Analysen unterschieden und eine bessere Prognose aufwiesen. 2) <u>Patienten mit Vorbehandlung:</u> Für Trametinib plus Dabrafenib zieht der pharmazeutische Unternehmer die Kohorte B der Studie BRF113928 heran, in die 57 vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden. Für den Vergleich werden Ergebnisse von fünf vorbehandelten Patienten aus der Registeranalyse NGM Köln 2017 vorgelegt. Die Daten von fünf vorbehandelten Patienten lassen keine valide Aussage zur Ableitung eines Zusatznutzens von Trametinib plus Dabrafenib zu. <u>Fazit</u> In der Gesamtschau liegen keine Daten vor, die einen Zusatznutzens von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib belegen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapiebeginn berechnet wurde. Eine potentielle Verzerrung aufgrund der unterschiedlichen Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn würde sich dementsprechend zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination auswirken. <u>Unterschiede in den Patientencharakteristika der vorbehandelten Patienten</u> • Ethnie: Der Anteil an kaukasischen Patienten liegt bei 86 % in der BRF113928 Studie vs. 60 % in der NGM Studie. Bei 40 % der Patienten der NGM Studie lagen zur Ethnie keine Angaben vor. Da es sich um deutsche Daten handelt ist eher nicht davon auszugehen, dass ein maßgeblicher Anteil asiatischer oder afrikanischer Patienten in der Analyse befindet. Die Wahrscheinlichkeit für Verzerrung des Endpunktes Gesamtüberleben aufgrund der Ethnie ist daher als gering einzustufen. • Raucherstatus: Der Anteil an Nichtrauchern liegt bei 28 % in der BRF113928 Studie sowie bei 20 % in der NGM Studie. Es lagen Angaben für alle Patienten vor. Die Wahrscheinlichkeit für eine Verzerrung des Endpunktes Gesamtüberleben aufgrund des Raucherstatus ist bei einer vergleichbaren Rate an Nichtrauchern in den Studien als gering einzustufen. • ECOG PS: Der ECOG PS ist für alle Patienten der BRF113928 Studie und für drei von fünf Patienten der NGM Studie bekannt. Eine potentielle Verzerrung kann aufgrund der fehlenden Informationen nicht ausgeschlossen werden, wobei nicht	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
auf die Richtung des Effektes geschlossen werden kann. • Krankheitsstadium: Alle Patienten in der BRF113928 Studie sowie in der NGM Studie wiesen ein metastasiertes Krankheitsstadium auf. Eine Verzerrung des Gesamtüberlebens aufgrund des Krankheitsstadiums kann daher ausgeschlossen werden. • Krankheitsdauer: Die Erkrankungsdauer von Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn der bereits vorbehandelten Patienten lag in der BRF113928 Studie bei ca. 14,8 Monaten vs. 6,5 Monaten in der NGM Studie. Das Gesamtüberleben wurde in beiden Studien ab Therapiebeginn berechnet. Eine aufgrund der unterschiedlichen Erkrankungsdauer begründete Verzerrung würde sich dementsprechend eher zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination auswirken. Fazit: *Niedrige Patientenzahlen und Unterschiede in den Patientencharakteristika führen nicht dazu, dass die Ergebnisse des historischen Vergleichs nicht interpretierbar sind. Aus den verfügbaren Patientencharakteristika und der gegenüber allen Vergleichsstudien einheitlichen Effektrichtung ergeben* ***keine Hinweise auf eine potentielle Überschätzung des Effektes der Dabrafenib-Trametinib-Therapie****.* **5.3 Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien**	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG kritisiert, dass sich nicht sicher beurteilen lasse, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie in den Vergleichsstudien zum Einsatz gekommen sei. Dieser Kritik folgt Novartis nicht und stellt daher nachfolgend die Informationen zur Therapie in den Vergleichsstudien vergleichend dar. In der Studie von Ding et al. erhielten alle Patienten gemäß den Angaben in der Publikation eine platinbasierte Kombinationschemotherapie. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde diese Studie aufgrund von Unterschieden in der Operationalisierung des Endpunktes jedoch nicht in den historischen Vergleich eingeschlossen. Die Analyse von Cardarella et al. untersuchte für den Endpunkt Gesamtüberleben zwölf Patienten mit metastasiertem NSCLC und systemischer Therapie, worunter fünf Patienten an klinischen Studien[30] teilnahmen und eine zielgerichtete Therapie erhielten. Die Gabe	Ihre Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

[30] Die genaue Studienzuteilung ist nicht in der Publikation genannt. Insgesamt neun Patienten, darunter fünf mit BRAF-V600E-Mutation und vier mit nicht-BRAF-V600E-Mutation nahmen an folgenden Studien teil:

- NCT01336634: BRF 113928 Studie (Intervention: Dabrafenib, Trametinib)
- NCT00888134: Selumetinib in Cancers With BRAF Mutations (Intervention: Selumetinib)
- NCT01362296: An Open-label Study of GSK1120212 Compared With Docetaxel in Stage IV KRAS-mutant Non-small Cell Lung Cancer (Intervention: Trametinib)
- NCT01072175: Investigate Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2118436 & GSK1120212 (Intervention: Dabrafenib, Trametinib)

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einer zielgerichteten Therapie würde sich jedoch eher zuungunsten der Bewertung des Zusatznutzens der Dabrafenib-Trametinib-Kombination auswirken, da es zu einer Unterschätzung des tatsächlichen Effekts kommen könnte. Alle nicht-vorbehandelten Patienten der NGM Studie erhielten eine platinbasierte Chemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum (Pemetrexed, Paclitaxel, Gemcitabin oder Vinorelbin), davon erhielten zehn Patienten Cisplatin (38,4 %) und 16 Patienten Carboplatin (61,5 %) (Tabelle 7) (64). Es kann somit sichergestellt werden, dass alle nicht-vorbehandelten Patienten in dieser Kohorte die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten haben. Das IQWiG kritisiert, dass in der NGM Analyse 55 % der Patienten eine Carboplatin-haltige Therapie erhalten hätten, wobei unklar sei, ob sie die Voraussetzungen gemäß Anlage IV zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie erfüllt hätten[31]. Inwiefern die Patienten der NGM Studie die Voraussetzungen gemäß Anlage IV zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie erfüllen, weisen die vorliegenden Daten nicht aus. Jedoch handelt es sich bei der NGM Studie um Daten deutscher Patienten, die in Deutschland behandelt wurden; es existiert kein Hinweis darauf, dass der klinische Einsatz von Carboplatin bei diesen Patienten nicht medizinisch gerechtfertigt gewesen wäre und einen Verstoß gegen die Arzneimittel-Richtlinie darstellt.	

[31] Carboplatin soll gemäß Anlage IV zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie eingesetzt werden 65. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-410/AM-RL-VI-Off-label-2016-06-08.pdf. 2016 Jun 8.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Therapie der nicht-vorbehandelten Patienten in der NGM Studie bildet somit die klinische Versorgungsrealität in Deutschland ab und entspricht der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Carboplatin kommt in der Versorgungsrealität häufig zum Einsatz. Dies zeigen, neben den Daten der NGM Studie, auch die Ergebnisse der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie FRAME (First-line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer under Routine Conditions) (66), in die Daten von 1.564 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC eingingen. So wird Carboplatin im europäischen Raum bei etwa 46 % der Patienten im Indikationsgebiet eingesetzt, in Deutschland ist das Medikament sogar bei 55 % der Fälle Bestandteil platinbasierter Kombinationschemotherapien. Auch in einer Auswertung des klinischen Tumorregisters Lungenkarzinom (TLK) auf Basis von 879 Patienten, die im Rahmen einer Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei niedergelassenen Onkologen in Deutschland eine platinbasierte Chemotherapie erhielten, betrug der Anteil der Patienten mit Carboplatin-haltigen Kombinationstherapien 52 % (67). In diesem Zusammenhang ist auch darauf hinzuweisen, dass die Entscheidung für den Einsatz von Carboplatin im deutschen Versorgungsalltag offensichtlich nicht mehr alleine aufgrund der Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie getroffen wird. So ergaben Auswertungen des TLK sowie von IMS Health auf Basis von 889 bzw. 847 Patienten, die eine platinbasierte Kombinationstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC erhielten, kein vermehrtes Auftreten der in der Arzneimittel-Richtlinie genannten	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Komorbiditäten bei mit Carboplatin behandelten Patienten (67). Auch in der mündlichen Anhörung im Rahmen der Nutzenbewertung von Crizotinib in der Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC wird bestätigt, dass Cisplatin und Carboplatin heute als gleichwertige Präparate eingesetzt werden, die Therapieentscheidung erfolgt gemäß den aktuellen Leitlinien-Empfehlungen basierend auf dem zu erwartenden Nebenwirkungsspektrum sowie der Patientenpräferenz (12, 68). Neuere Erkenntnisse belegen zudem eine vergleichbare Wirksamkeit von Cisplatin und Carboplatin bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. So ergab eine systematische Übersichtsarbeit der Cochrane-Collaboration aus dem Jahr 2013, in die im Gegensatz zu früheren Arbeiten ausschließlich Studien zur Kombination mit den inzwischen verfügbaren Drittgenerationszytostatika eingeschlossen wurden, keine statistisch signifikanten Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Chemotherapeutika in Bezug auf Gesamtüberleben und Tumoransprechen (69). Die vorbehandelten Patienten der NGM Studie erhielten eine Therapie mit Docetaxel (± Nintedanib), Pemetrexed oder Nivolumab. Da der G-BA einen Zusatznutzen von Docetaxel plus Nintedanib gegenüber der Monotherapie mit Docetaxel auf Basis eines verlängerten Gesamtüberlebens festgestellt hat (70), ist nicht davon auszugehen, dass Patienten unter dieser Therapie eine schlechtere Überlebensprognose haben als unter Docetaxel alleine. Eine potentielle Verzerrung aufgrund des Einschlusses der beiden Patienten, die die Kombination mit Nintedanib erhielten, würde daher eher zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie ausfallen. Daher wurden die Patienten mit Docetaxel	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
plus Nintedanib zusätzlich in die Analyse der vorbehandelten Patienten eingeschlossen, um die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen. Entgegen der Feststellung des IQWiG weist Novartis auf die Bestimmungen zu Carboplatin gemäß der Anlage IV zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie in Abschnitt 3.1.1 des Dossiers explizit hin, die Darstellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weicht nicht von der Definition des G-BA ab (35). *Fazit: Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der NGM Studie umgesetzt und entspricht zudem der aktuellen Versorgungsrealität. Die Studie von Cardarella et al. enthält einige Patienten, die mit einer zielgerichteten Therapie behandelt wurden, dies wirkt sich eher zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination aus, da es zu einer Unterschätzung des tatsächlichen Effekts kommen könnte.* ***<u>Schlussfolgerung:</u> In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des „patientenrelevanten therapeutische Effekts“ im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird, insbesondere eine Verdopplung der Überlebenszeit. Eine exakte Quantifizierung der Effektgrößen war aufgrund des Fehlens einer vergleichenden Studie nicht möglich.*** ***Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der***	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtug und des Schweregrades der Erkrankung ist der Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination damit für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als nicht quantifizierbar einzustufen. **6. Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation** Basierend auf den verfügbaren epidemiologischen Daten hat Novartis im Dossier die Zahl der Patienten in der Zielpopulation der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie näher eingegrenzt. Für nicht-vorbehandelte Patienten erfolgte die Berechnung ausgehend von der Gesamtzahl der neuerkrankten Patienten mit Lungenkrebs in Deutschland, für vorbehandelte Patienten basierte die Berechnung auf der entsprechenden Anzahl der prävalenten Patienten. Nachfolgend wurde in einem schrittweisen Vorgehen der Anteil der Patienten mit NSCLC, der Anteil der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB oder IV, der Anteil der NSCLC-Patienten mit BRAF-V600-positiven Tumoren und der Anteil von Patienten in der entsprechenden Therapielinie berücksichtigt (71). Wie im Dossier dargestellt, ergibt sich aus dieser Berechnung eine Zahl von 223 bis 468 GKV-Patienten in der Zielpopulation der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie. Das IQWiG hält die von Novartis berechnete Patientenzahl „eher für eine Unterschätzung“ obwohl aus Sicht des Instituts die „ermittelten Anteilswerte rechnerisch nachvollziehbar“ sind und „im Vergleich zu anderen Dossiers mit der Indikation NSCLC überwiegend in	Der G-BA berücksichtigt den im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Anteil der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und BRAF-V600-positiver Tumormutation von 0,59 - 1,18 %. Diese Angaben sind jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz, Prävalenz und Krankheitsprognose insgesamt mit hohen Unsicherheiten behaftet sind.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einem plausiblen Bereich“ liegen (37). Die Autoren des Berichts halten insbesondere den angesetzten Anteil der Patienten mit BRAF-Mutation für zu niedrig. So verweist das IQWiG auf die Publikationen von Marchetti et al. und Cardarella et al., die mit 3,5 % und 4,1 % höhere Anteile an BRAF-positiven Tumoren in ihren Patientenkohorten fanden (30, 32). Bei der Gegenüberstellung dieser Publikationen mit der von Novartis für die Berechnung der Patientenzahlen maßgeblich zugrunde gelegten Publikation von Barlesi et al. ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Patientenzahlen in beiden Kohorten mit 1.046 Patienten bei Marchetti et al. und 883 Patienten bei Cardarella et al. deutlich geringer waren als in der Studie von Barlesi et al., die insgesamt 17.664 Patienten mit NSCLC untersuchten. Auch der systematische Review von Chen et al., der eine BRAF-Mutationsrate von 3 % berichtet, wird als Argument von den Autoren des IQWiG-Berichts angeführt. Chen et al. schlossen in ihre Analyse jedoch auch Publikationen ein, die ausschließlich Patienten mit Adenokarzinom untersuchten (31, 72, 73). Da die BRAF-Mutation mit der Histologie Adenokarzinom assoziiert ist, und das Adenokarzinom nur bei etwa einem Drittel bis der Hälfte der NSCLC diagnostiziert wird (8, 74, 75), kann aufgrund der publizierten Daten von Chen et al. nicht auf den Anteil der BRAF-Mutation beim NSCLC geschlossen werden. Bei der Interpretation der Studienergebnisse zur Häufigkeit der BRAF-Mutation muss der Anteil des Adenokarzinoms in den untersuchten Studienpopulationen entsprechend als verzerrender Faktor berücksichtigt werden. Die vorliegende Evidenz zur Häufigkeit der BRAF-Mutation beim NSCLC in den untersuchten Studienpopulationen liegt bei etwa 2 %;	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wobei zwischen 65 % und 87 % der Studienpatienten ein Adenokarzinom aufweisen (Tabelle 8). Epidemiologische Daten gehen jedoch nur von einem guten Drittel der NSCLC in Deutschland aus, die die Histologie eines Adenokarzinoms aufweisen (8, 74). Aktuell steigt zwar die Inzidenz des Adenokarzinoms an; deutsche und US-amerikanische Daten belegen dies; so wird der Anteil des Adenokarzinoms unter dem NSCLC in US-amerikanischen Registerdaten aktuell mit etwa 50% angegeben (75, 76). Dennoch stellt der Anteil von 65–87 % an Adenokarzinomen in den Studienpopulationen eine potentielle Verzerrung der BRAF-Mutationsrate dar. Die Häufigkeit der BRAF-Mutation in der Versorgungsrealität wird basierend auf diesen Daten überschätzt. Weiterhin betrachtet das IQWiG die Berechnung der Zielpopulation der vorbehandelten Patienten als Unterschätzung, weil die 5-Jahres Prävalenz des Lungenkarzinoms zugrunde gelegt wurde (37). Diese Einschätzung unterscheidet sich von den früheren IQWiG-Bewertungen zu Ceritinib, in denen diese Vorgehensweise zwar als Berechnung einer Untergrenze angesehen, jedoch nicht als Unterschätzung bewertet wurde (77, 78). Abschließend empfehlen die Autoren dennoch die Berechnung der Untergrenze anhand der 5-Jahres-Prävalenz 2017 und der Obergrenze anhand der 5-Jahres-Prävalenz 2016 plus Inzidenz 2017. Die Autoren führen in Ihrer Begründung aus, dass Patienten, die im Jahr 2017 neu diagnostiziert werden, noch im selben Jahr versterben und zusätzlich bereits eine Erstlinientherapie hinter sich haben, nicht berücksichtigt werden. Wie bereits im Dossier detailliert diskutiert wurde, ist davon auszugehen, dass die Zahl der vorbehandelten	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten, die im Jahr 2017 sowohl neu erkranken als auch versterben und zugleich für die Berechnung der Zielpopulation relevant sind, äußerst gering ist und folglich bei der Berechnung vernachlässigt werden kann (71). Die Berechnung der Zielpopulation für vorbehandelte Patienten auf Basis der Prävalenz geht zudem einher mit den Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu Ceritinib in den Nutzenbewertungen für die Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten ALK-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) (79, 80). In diesem Zusammenhang muss berücksichtigt werden, dass die Rate der molekularbiologischen Diagnostik einen limitierenden Faktor für die Verordnung der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie darstellt. Vor der Zulassung der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie wurde die Testung auf eine BRAF-Mutation für vorbehandelte Patienten mit Wildtyp-Konfiguration für EGFR, ALK und ROS1 vor der Entscheidung über eine Zweitlinientherapie empfohlen, hauptsächlich um den Patienten die zielgerichtete Therapie im Rahmen von klinischen Studien zu ermöglichen (12). Die neue NCCN Leitlinie empfiehlt nun die Testung auch vor der Erstlinientherapie (31). Die aktuellen Testraten liegen jedoch nur bei rund 20 bis 30 % (81, 82). Verordnungsdaten von QuintilesIMS weisen derzeit noch sehr niedrige Erstverordnungszahlen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination für NSCLC-Patienten aus: In den ersten zwei Monaten nach Zulassung erhielten12 GKV-Patienten eine Neuverordnung der Dabrafenib-Trametinib-Therapie für das fortgeschrittene NSCLC (IMS LRx-Daten). *Fazit: In der Gesamtschau ist davon auszugehen, dass die Anzahl der berechneten GKV-*	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten in der Zielpopulation plausibel ist und im Rahmen der im Dossier berechneten Größenordnung von rund 220 bis 470 Patienten liegt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

Literaturverzeichnis

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Mekinist. Stand: März 2017.

2. Gilmartin AG, Bleam MR, Groy A, Moss KG, Minthorn EA, Kulkarni SG, et al. GSK1120212 (JTP-74057) is an inhibitor of MEK activity and activation with favorable pharmacokinetic properties for sustained in vivo pathway inhibition. Clin Cancer Res. 2011;17(5):989-1000.

3. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tafinlar. Stand: Mai 2017.

4. Caparica R, de Castro G, Jr., Gil-Bazo I, Caglevic C, Calogero R, Giallombardo M, et al. BRAF mutations in non-small cell lung cancer: has finally Janus opened the door? Crit Rev Oncol Hematol. 2016.

5. Menzies AM, Long GV. Dabrafenib and trametinib, alone and in combination for BRAF-mutant metastatic melanoma. Clin Cancer Res. 2014;20(8):2035-43.

6. Queirolo P, Picasso V, Spagnolo F. Combined BRAF and MEK inhibition for the treatment of BRAF-mutated metastatic melanoma. Cancer treatment reviews. 2015;41(6):519-26.

7. Nguyen-Ngoc T, Bouchaab H, Adjei AA, Peters S. BRAF Alterations as Therapeutic Targets in Non-Small-Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015;10(10):1396-403.

8. Herold. Innere Medizin 2017. Verlag Gerd Herold, Köln. 2017.

9. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet. 2016;387(10026):1415-26.

10. La Fleur L.; Falk-Sorqvist E.; Smeds P.; Sundstrom M.; Mattsson J.; Branden E.; Koyi H.; Isaksson J.; Brunnstrom H.; Sandelin M.; Lamberg K.; Landelius P.; Nilsson M.; Micke P.; Moens L.; Botling J. Mutation profiling by targeted next-generation sequencing of an unselected NSCLC cohort. Journal of Thoracic Oncology. Conference: 17th World Conference of the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2016. Austria. 12 (1 Supplement 1) (pp S526-S527), 2017. Date of Publication: January 2017.

11. Tan L, Alexander M, Officer A, MacManus M, Mileshkin L, Jennens R, et al. Survival difference according to mutation status in a prospective cohort study of Australian patients with metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC). Intern Med J. 2017.

12. DGHO Onkopedia Leitlinien. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html. Stand: November 2016.

13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 8.2017. 14. July 2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp; Zugriff am 08.08.2017.

14. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006;355(24):2542-50.

15. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002;346(2):92-8.

16. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel

plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. J Clin Oncol. 2012;30(17):2055-62.

17. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26(21):3543-51.

18. Tumorregister München. Tumorstatistik. ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC. Survival. Verfügbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf. 2016 Sept 22.

19. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22:1589-97.

20. Fossella FV. Docetaxel in second-line treatment of non-small-cell lung cancer. Clinical lung cancer. 2002;3 Suppl 2:S23-8.

21. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2000;18:2354-62.

22. 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;18:2095-103.

23. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(17):1627-39.

24. Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, 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(2):143-55.

25. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet. 2014;384(9944):665-73.

26. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10027):1540-50.

27. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10030):1837-46.

28. Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WE, Germonpre P, Saijo N, Zhou C, et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010;11(7):619-26.

29. “IFCT-Biomarkers France” registry Second report. Version: 2.0 - Date: 18/12/2015.

30. Cardarella S, Ogino A, Nishino M, Butaney M, Shen J, Lydon C, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2013;19(16):4532-40.

31. Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, Kris MG, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. J Clin Oncol. 2011;29(15):2046-51.

32. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, Grazia Sciarrotta M, Guetti L, Chella A, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. J Clin Oncol. 2011;29(26):3574-9.

33. Villaruz LC, Socinski MA, Abberbock S, Berry LD, Johnson BE, Kwiatkowski DJ, et al. Clinicopathologic features and outcomes of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations in the Lung Cancer Mutation Consortium. Cancer. 2015;121(3):448-56.

34. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):v1-v27.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-204. Datum: 24. April 2017.

36. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Trametinib (Mekinist®). Modul 4A. Verfügbar unter:https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1908/2017-04_20_Modul4A_Trametinib.pdf. 2017 Apr 20.

37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 523. Trametinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter:https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1912/2017-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG-Trametinib-D-284.pdf. 2017-Jul-28.

38. Planchard D, Smit E, Groen HJM, Mazières J, Besse B, Helland A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label phase 2 trial. 2017; unveröffentlichtes Manuskript. .

39. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, et al. Response to chemotherapy has predictive value for further survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: 10 years experience of the European Lung Cancer Working Party. Eur J Cancer. 1997;33:2326-32.

40. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ceritinib (Zykadia®). Modul 4A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-879/2015-06-24_Modul4A_Ceritinib.pdf. 2015 Jun 29.

41. Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017.

42. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016;11(1):39-51.

43. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. Chest. 2002;122(3):1037-57.

44. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. J Clin Oncol. 2014;32(12):1277-80.

45. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report - Procedure No. EMEA/H/C/WS0996. 23 February 2017.

46. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet). Stenografisches Wortprotokoll. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-209/Wortprotokoll_2016-05-09_Crizotinib_D205.pdf.

47. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. The oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

48. De Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2008;3:30-6.

49. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D, et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. J Clin Oncol. 2015;33(9):1008-14.

50. Pervere LM, Rakshit S, Schrock AB, Miller VA, Ali SM, Velcheti V. Durable Response to Combination of Dabrafenib and Trametinib in BRAF V600E-Mutated Non-small-cell Lung Cancer. Clinical lung cancer. 2017;18(3):e211-e3.

51. Long GV, Weber JS, Infante JR, Kim KB, Daud A, Gonzalez R, et al. Overall Survival and Durable Responses in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Receiving Dabrafenib Combined With Trametinib. J Clin Oncol. 2016;34(8):871-8.

52. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. Lancet Oncol. 2015;16(13):1389-98.

53. Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D, Levchenko E, Gogas H, de Braud F, et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. Eur J Cancer. 2015;51(7):833-40.

54. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med. 2014;372(1):30-9.

55. Ding X, Zhang Z, Jiang T, Li X, Zhao C, Su B, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of Chinese patients with non-small-cell lung cancer and BRAF mutation. Cancer Med. 2017.

56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Entwurf für Version 5.0 vom 07.12.2016 Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Entwurf-fuer-Version-5_final.pdf.

57. Takai E, Yano T, Iguchi H, Fukuyama Y, Yokoyama H, Asoh H, et al. Tumor-induced hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in lung carcinoma. Cancer. 1996;78(7):1384-7.

58. Wigren T. Confirmation of a prognostic index for patients with inoperable non-small cell lung cancer. Radiotherapy and Oncology. 1997;44(1):9-15.

59. Koch A, Fohlin H, Sorenson S. Prognostic significance of C-reactive protein and smoking in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with first-line palliative chemotherapy. J Thorac Oncol. 2009;4(3):326-32.

60. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for

survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. J Thorac Oncol. 2010;5(5):620-30.

61. Janjigian YY, McDonnell K, Kris MG, Shen R, Sima CS, Bach PB, et al. Pack-years of cigarette smoking as a prognostic factor in patients with stage IIIB/IV nonsmall cell lung cancer. Cancer. 2010;116(3):670-5.

62. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. J Clin Oncol. 1991;9:1618-26.

63. Ahmed HZ, Liu Y, O'Connell K, Ahmed MZ, Cassidy RJ, Gillespie TW, et al. Guideline-concordant Care Improves Overall Survival for Locally Advanced Non-Small-cell Lung Carcinoma Patients: A National Cancer Database Analysis. Clinical lung cancer. 2017.

64. Netzwerk Genomische Medizin (NGM) Köln. Auswertung einer Register-Analyse von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation. April 2017.

65. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-410/AM-RL-VI-Off-label-2016-06-08.pdf. 2016 Jun 8.

66. Smit E, Moro-Sibilot D, Carpeno Jde C, Lesniewski-Kmak K, Aerts J, Villatoro R, et al. Cisplatin and carboplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of non-small cell lung cancer: Analysis from the European FRAME study. Lung Cancer. 2016;92:35-40.

67. Stellungnahme der Pfizer Deutschland GmbH zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V - Crizotinib, S.69-71. 2013 Mar 7. In: Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2589/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_ZD.pdf.

68. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Crizotinib (neues Anwendungsgebiet). Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 9. Mai 2016 von 14.51 Uhr bis 16.02 Uhr. Stenografisches Wortprotokoll. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-209/Wortprotokoll_2016-05-09_Crizotinib_D205.pdf.

69. de Castria TB, da Silva EM, Gois AF, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013(8):CD009256.

70. 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 - Nintedanib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2262/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_BAnz.pdf. 2015 Jun 18.

71. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dabrafenib (Tafinlar®). Modul 3A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1921/2017-04-20-Modul3A_Dabrafenib.pdf. 2017 Apr 20.

72. Schmid K, Oehl N, Wrba F, Pirker R, Pirker C, Filipits M. EGFR/KRAS/BRAF mutations in primary lung adenocarcinomas and corresponding locoregional lymph node metastases. Clin Cancer Res. 2009;15(14):4554-60.

73. Ilie M, Long E, Hofman V, Dadone B, Marquette CH, Mouroux J, et al. Diagnostic value of immunohistochemistry for the detection of the BRAFV600E mutation in primary lung adenocarcinoma Caucasian patients. Ann Oncol. 2013;24(3):742-8.

74. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=4908C584B010FE5465A963CA4B37AFB7.2_cid372?__blob=publicationFile. 2015.

75. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.

76. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile. Abgerufen am 11.08.2017.

77. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 329. Ceritinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-880/2015-09-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Ceritinib.pdf. 2015 Sep 29.

78. Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 471. Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1688/2017-01-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Ceritinib-2016-10-01-D-259.pdf; 2016-Dec-22.

79. 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 - Ceritinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2414/2015-12-17_AM-RL-XII_Ceritinib_2015-07-01-D-171_BAnz.pdf. 2015 Dec 17.

80. 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 - Ceritinib (Ablauf der Befristung). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2876/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_BAnz.pdf. 2017 Mar 16.

81. Ipsos Healthcare. Biomarker testing in NSCLC EU5 2016 Q3. Stand: Dezember 2016.

82. Griesinger F, Eberhardt WEE, Marschner N, Jänicke M, Spring L, Sahlmann J, Karatas A, Hipper A, Sebastian M, Thomas M. Clinical research platform into molecular testing, treatment and outcome of non-small cell lung carcinoma patients (CRISP): A prospective German registry in stage IV NSCLC AIO-TRK-0315. ASCO Annual Meeting 2016, Chicago. Abstract number: TPS9108.

83. Wittekind C BJ. TNM-System 2010 Änderungen in der neuen 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Onkologe. 2010;16.

84. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol. 2007;2:706-14.

85. Pratilas CA, Hanrahan AJ, Halilovic E, Persaud Y, Soh J, Chitale D, et al. Genetic predictors of MEK dependence in non-small cell lung cancer. Cancer Res. 2008;68(22):9375-83.

86. Lee SY, Kim MJ, Jin G, Yoo SS, Park JY, Choi JE, et al. Somatic mutations in epidermal growth factor receptor signaling pathway genes in non-small cell lung cancers. J Thorac Oncol. 2010;5(11):1734-40.

87. Kobayashi M, Sonobe M, Takahashi T, Yoshizawa A, Ishikawa M, Kikuchi R, et al. Clinical significance of BRAF gene mutations in patients with non-small cell lung cancer. Anticancer research. 2011;31(12):4619-23.

88. An SJ, Chen ZH, Su J, Zhang XC, Zhong WZ, Yang JJ, et al. Identification of enriched driver gene alterations in subgroups of non-small cell lung cancer patients based on histology and smoking status. PLoS One. 2012;7(6):e40109.

89. Sasaki H, Shitara M, Yokota K, Okuda K, Hikosaka Y, Moriyama S, et al. Braf and erbB2 mutations correlate with smoking status in lung cancer patients. Exp Ther Med. 2012;3(5):771-5.

90. Tissot C, Couraud S, Tanguy R, Bringuier PP, Girard N, Souquet PJ. Clinical characteristics and outcome of patients with lung cancer harboring BRAF mutations. Lung Cancer. 2015;91:23-8.

5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	10.08.2017
Stellungnahme zu	Trametinib – Mekinist® (Neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.08.2017 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Trametinib (Mekinist®). Trametinib ist in Kombination mit Dabrafenib angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer BRAF-V600-Mutation (Europaeische Kommission, 2017a). Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung für beide betrachteten Fragestellungen (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung; Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung) zum Ergebnis „Zusatznutzen nicht belegt“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2017). Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von • epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen; • lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet	Ihre Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(Europaeische Kommission, 2017b) sowie für den Wirkstoff Nintedanib die Marktzulassung • in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie (Europaeische Kommission, 2017c) erhalten. BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Trametinib.	
1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Trametinib einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2017). Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.	Ihre Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Beratern Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich. Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.	Ihre Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten Nach Auffassung von BI ist es unzureichend, wenn lediglich ein Patientenvertreter zur Beantwortung von Fragestellungen vom IQWiG herangezogen wird. Auch hier wäre eine Beteiligung von mehreren Betroffenen bei zukünftigen Verfahren wünschenswert. Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der Patientenvertreter auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben, auch zu diesen Fragen Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.	Ihre Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die	Ihre Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

Literaturverzeichnis

[1] Europaeische Kommission. 2017a. Mekinist - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h931.htm [Aufgerufen am 10.08.2017].

[2] Europaeische Kommission. 2017b. Giotrif - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h879.htm [Aufgerufen am 06.06.2017].

[3] Europaeische Kommission. 2017c. Vargatef - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h954.htm [Aufgerufen am 06.06.2017].

[4] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2017. IQWiG-Berichte – Nr. 523 Trametinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Verfügbar: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/288 [Aufgerufen am 10.08.2017].

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

Datum	18.08.2017
Stellungnahme zu	Trametinib - 2017-05-01-D-284
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gemäß Fachinformation ist Trametinib (Mekinist®) zugelassen „in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation“ (1). Bristol-Myers Squibb (B-MS) hat den Wirkstoff Nivolumab in der Indikation des „lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen“ in Verkehr gebracht und die frühe Nutzenbewertung durchlaufen. B-MS hat somit Arzneimittel im Anwendungsgebiet in Deutschland in Verkehr und nimmt daher als betroffener pharmazeutischen Unternehmer im Sinne von §19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Trametinib (Mekinist®) in der oben genannten Indikation teil.	Ihre Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung 1: Umgang mit einarmigen Studien in der frühen Nutzenbewertung Im Anwendungsgebiete Kodierung A liegt keine randomisierte kontrollierte Studien (RCT) für Trametinib und Dabrafenib vor. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) zieht für den Nachweis des Zusatznutzens in Anwendungsgebiet A deshalb eine einarmige Phase II-Studien (BRF113928) hinsichtlich der Daten zu Trametinib und Dabrafenib heran (2). Die angeführte Studien BRF113928 bildet die Grundlage der arzneimittelrechtlichen Zulassungserweiterung für die Indikation fortgeschrittenes NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation von Trametinib und Dabrafenib durch die European Medicines Agency (EMA). Zur Diskussion der Ergebnisse zur Sicherheit von Trametinib und Dabrafenib wurden zusätzlich die randomisierten Phase III Studien COMBI-d und COMBI-v aus der Indikation nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation herangezogen. Die EMA stuft die Daten aufgrund der Seltenheit des BRAF-mutierten fortgeschrittenen NSCLCs und der Erfahrung aus den Melanoma-Studien als ausreichend überzeugend ein und sieht ein positives Risiko-Nutzen-Profil für die Kombinationstherapie Trametinib und Dabrafenib (1, 3).	Die Zulassung von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wurde auf Basis von Ergebnissen aus der nicht randomisierten, offenen Studie BRF113928 erteilt. In dieser wurden erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation eingeschlossen und in drei Kohorten (Kohorte A bis C) untersucht. Die Patienten mussten zudem einen ECOG PS von ≤ 2 aufweisen. In den Kohorten B und C wurden 57 beziehungsweise 36 Patienten betrachtet, die mit der Kombination aus Trametinib und Dabrafenib behandelt wurden. Kohorte A ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da hier eine Monotherapie mit Dabrafenib untersucht wurde. Die Patienten der Kohorte B waren dabei mit mindestens einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelt, während in Kohorte C Patienten ohne Vorbehandlung für die metastasierte Erkrankung eingeschlossen waren. Die Dosierung beider Substanzen erfolgte entsprechend den Vorgaben der Fachinformation. Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrate (ORR). Da für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib in der vorliegenden Indikation keine randomisierte, kontrollierte Studie vorliegt, führt der pharmazeutische Unternehmer für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen jeweils Vergleiche auf Basis einzelner Arme aus verschiedenen Studien durch. Für die Vergleichstherapie werden hierzu die retrospektiven Analysen Cardarella 2013

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) verweist darauf, dass ausschließlich adjustierte indirekte Vergleiche über adäquate Brückenkomparatoren akzeptiert (Ausnahme: dramatische Effekte) werden (4). In der Konsequenz ist die Ableitung eines Zusatznutzens aus einarmigen Studien auf Basis dieser Kriterien damit kaum möglich. B-MS Position: Auf Grund ihres Zeitpunktes bezieht sich die frühe Nutzenbewertung auf die Evidenz aus der pivotalen Studie, die den Kriterien der Zulassungsbehörde genügen muss. In der vorliegenden Nutzenbewertung zu Trametinib zeigen sich die unterschiedlichen Anforderungen an die vorzulegenden Daten mit Hinblick auf Zulassung und frühe Nutzenbewertung. Im Zulassungsverfahren befand die EMA im European Public Assessment Report (EPAR) zu Trametinib und Dabrafenib die Datenlage für eine vollständige Zulassung als ausreichend (3).	(Patientendaten aus den USA)[36], Ding 2017 (Patientendaten aus China)[37] und NGM Köln 2017 (Patientendaten aus Deutschland)[38] vorgelegt.

[36] Cardarella S, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2013; 19(16): 4532-4540.
[37] Ding X, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of Chinese patients with non-small-cell lung cancer and BRAF mutation. Cancer Med 2017; 6(3): 555-562.
[38] Netzwerk Genomische Medizin. Auswertung einer Register-Analyse von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für beide Fragestellungen – die der Zulassung und die der frühen Nutzenbewertung – ist die größtmögliche Evidenzbasis vorzulegen. Es muss jedoch eine Berücksichtigung der Besonderheit des jeweiligen Therapiegebietes erfolgen. Im vorliegenden Indikationsgebiet besteht ein hoher medizinischer Bedarf. Auf Grund dessen ist im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die geringe Datenbasis, welche der Hersteller einreicht als bestverfügbare Evidenz einzuordnen und gemäß der Forderung in § 35a Abs. 1 SGB V, § 5 Abs. 5, § 7 Abs. 2 AMNutzenV - Beachtung der internationalen Standards der Evidenzbasierten Medizin und somit Heranziehen der nächstbesten Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens - zu beachten (5). Es besteht die Möglichkeit die Datenqualität durch eine differenzierte Bewertung in den Dimensionen Ergebnissicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens entsprechend zu würdigen und damit von einem kategorisch vergebenen, nicht nachgewiesenen Zusatznutzen abzusehen. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung und Bewertung der vorliegenden Daten im Sinne der bestverfügbaren Evidenz.	

Literaturverzeichnis

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Mekinist® Filmtabletten. Stand: März 2017

2. Novartis Pharma GmbH.. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Trametinib (Mekinist®): Novartis Pharma GmbH: Modul 1: Zusammenfassung der Aussagen im Dossier. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1905/2017-04-20_Modul1_Trametinib.pdf Zugriff am: 10.08.2017

3. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Mekinist, trametinib, Tafinlar. darafenib. Procedure No. EMEA/H/C/WS/0996 vom 23. Februar 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002643/WC500228943.pdf Zugriff am: 10.08.2017

4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 523. Trametinib(nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V vom 28.07.2017. https://www.iqwig.de/download/A17-16_Trametinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf Zugriff am 10.08.2017

5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Zuletzt geändert durch Art. 3 G v. 4.5.2017 (BGBl.I S. 1050). https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf Zugriff am 10.08.2017

5.4 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	10.08.2017
Stellungnahme zu	Trametinib/Mekinist® , 2017-05-01-D-284
Stellungnahme von	*medac GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Bewertung des Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 ohne Vorbehandlung. Das IQWiG erläutert ausführlich wieso die Zulassungsstudie BRF113928 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet ist. Diese Studie ist sehr unpräzise und somit nicht geeignet. Zusätzlich schließt das IQWiG den Abschnitt zur Bewertung dieser Fragestellung mit dem Satz: [1] Zitat „Davon ungeachtet ist ein größerer als der beobachtete Unterschied zwischen den Gruppen nötig, um auszuschließen, dass dieser Unterschied allein auf den verzehrenden Aspekten beruht, welche sich aus dem Vergleich einzelner Arme aus der Studie ergeben." Das IQWiG erläutert nicht weiter, was das IQWiG unter einem größeren als der beobachtete Unterschied versteht. Nach welchen Gesichtspunkten soll ein pharmazeutischer Unternehmer sich richten? **2. Punkt:**	Die Zulassung von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wurde auf Basis von Ergebnissen aus der nicht randomisierten, offenen Studie BRF113928 erteilt. In dieser wurden erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation eingeschlossen und in drei Kohorten (Kohorte A bis C) untersucht. Die Patienten mussten zudem einen ECOG PS von ≤ 2 aufweisen. In den Kohorten B und C wurden 57 beziehungsweise 36 Patienten betrachtet, die mit der Kombination aus Trametinib und Dabrafenib behandelt wurden. Kohorte A ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da hier eine Monotherapie mit Dabrafenib untersucht wurde. Die Patienten der Kohorte B waren dabei mit mindestens einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelt, während in Kohorte C Patienten ohne Vorbehandlung für die metastasierte Erkrankung eingeschlossen waren. Die Dosierung beider Substanzen erfolgte entsprechend den Vorgaben der Fachinformation. Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrate (ORR). Da für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib in der vorliegenden Indikation keine randomisierte, kontrollierte Studie vorliegt, führt der pharmazeutische Unternehmer für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen jeweils Vergleiche auf Basis einzelner Arme aus verschiedenen Studien durch. Für die Vergleichstherapie werden hierzu die retrospektiven Analysen Cardarella 2013 (Patientendaten aus den USA)[39], Ding 2017 (Patientendaten aus China)[40] und NGM Köln 2017 (Patientendaten aus Deutschland)[41] vorgelegt.

[39] Cardarella S, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2013; 19(16): 4532-4540.

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anmerkung zur ZVT: Bitte erläutern Sie die Hintergründe, wieso in der Fragestellung 2 Patienten und Patientinnen mit Vorbehandlungen, als Vergleichstherapie Pembrolizumab nicht als ZVT herangezogen wurde? Der Wirkstoff Pembrolizumab wurde bereits durch den G-BA im selben Indikationsgebiet bewertet und hat in dieser Patientengruppe einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen erhalten. Literaturzitat: „Tragende Gründe des G-BA zu dem Wirkstoff Pembrolizumab“ [2] Die Kriterien nach Kapitel 5, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA sehen vor, dass als Vergleichstherapie bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. Der Zusatznutzen für Pembrolizumab wurde am 02. Februar 2017 beschlossen. Unter diesem Gesichtspunkt ist Pembrolizumab eine Vergleichstherapie für das Verfahren Trametinib, das am 01. Mai 2017 gestartet ist.	Ihre Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

[40] Ding X, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of Chinese patients with non-small-cell lung cancer and BRAF mutation. Cancer Med 2017; 6(3): 555-562.
[41] Netzwerk Genomische Medizin. Auswertung einer Register-Analyse von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

Literaturverzeichnis

[1]IQWiG Nutzungsbewertung zu Trametinib
[2]Tragende Gründe zum Beschluss von Pembrolizumab vom 02.02.17

5.5 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.08.2017
Stellungnahme zu	Trametinib (Mekinist®)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. August 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellten Nutzenbewertungen zum neuen Anwendungsgebiet von Trametinib (Mekinist®) sowie Dabrafenib (Tafinlar®) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht. Im **neuen Anwendungsgebiet** ist Trametinib in Kombination mit Dabrafenib angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen **Lungenkarzinom** mit einer BRAF-V600-Mutation. In bereits **bestehender Zulassung** ist Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem **Melanom** mit einer BRAF-V600-Mutation angezeigt. Der G-BA unterscheidet bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen (1) Patienten ohne Vorbehandlung und (2) Patienten mit Vorbehandlung, für die (2a) eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist bzw. (2b) nicht angezeigt ist. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen insgesamt als nicht belegt an. Für Patientengruppen (1) sowie (2) hat der Hersteller aus Mangel an direktvergleichenden Studien, die best-verfügbare Evidenz aus indirekten Vergleichen einzelner Studienarme („Historische Vergleiche“) vorgelegt. In die Nutzenbewertung gingen vier	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studien ein: die Zulassungsstudie BRF113928, eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Interventionsstudie, sowie drei retrospektive Patientendaten-Analysen. Insgesamt begründet sich der vom Hersteller abgeleitete „nicht quantifizierbare“ Zusatznutzen auf die Nutzenkategorien Morbidität und Mortalität. Bei der Mortalität zeigte sich unabhängig von der Vorbehandlung der Patienten eine **Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von mehr als einem Jahr,** was einer **Verdopplung** der bisher unter Chemotherapie erreichten Überlebenszeit für Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-positivem NSCLC entspricht. Bei der Morbidität zeigte sich unabhängig von der Therapielinie ein positiver Effekt auf das mediane progressionsfreie Überleben sowie in Bezug auf den primären Endpunkt ORR [1]. Alle **Auswertungen** wurden vom IQWiG **als ungeeignet abgelehnt**. Die vorliegende Verdopplung der medianen Überlebenszeit für Patienten ohne Vorbehandlung wurden als „zu klein“ und „zu unpräzise“ für Aussagen zum Zusatznutzen bewertet. Bei Patienten mit Vorbehandlung wurde auf die sehr geringen Patientenzahlen aufseiten der Vergleichstherapie verwiesen, die keine validen Aussagen zum Zusatznutzen zulassen würden. Die **Besonderheiten in der personalisierten Medizin** wurden vom IQWiG **nicht berücksichtigt**.	
Bestverfügbare Evidenz heranziehen: Besonderheiten der	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
personalisierten Medizin bei der Nutzenbewertung angemessen berücksichtigen Das IQWiG hat bei seiner Bewertung die Besonderheiten der personalisierten Medizin nicht berücksichtigt. In der personalisierten Medizin werden Medikamente erst dann eingesetzt, wenn ein diagnostischer Test gezeigt hat, dass das Medikament bei dem Patienten auch wirkt. Aufgrund dieser „Selektion“ ist der Bereich der personalisierten Medizin durch **immer kleinere Patientengruppen** charakterisiert, die mit einem neuen Medikament behandelt werden können. In der Folge kann die Durchführung randomisierter kontrollierter Studien (RCT) nicht in allen Fällen sinnvoll realisierbar bzw. ethisch vertretbar sein. Dieser Umstand hätte bei der Bewertung Berücksichtigung finden müssen. Wie im Dossier des Herstellers beschrieben, handelt es sich beim fortgeschrittenen NSCLC mit BRAF-V600-Mutation um **eine seltene Erkrankung** mit sehr schlechter Prognose. Die BRAF-V600-Mutation ist bei nur 1–2% der NSCLC zu finden. Die Seltenheit der Erkrankung führt dazu, dass im Rahmen einer Studiendurchführung nur wenige Patienten für ein Screening in Frage kommen; von 100 Patienten, die für die Studie vor- und auf eine BRAF-V600-Mutation untersucht werden, erfüllt schätzungsweise nur 1 Patient die Ein- und Ausschlusskriterien [1]. Aufgrund der Verfügbarkeit von nur sehr wenigen Patienten, waren trotz weltweiter Studiendurchführung bereits 4 Jahre nötig, um ausreichend Patienten für die Studie zu rekrutieren. Für einen	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
geeigneten RCT wären laut exemplarischer Fallzahlplanung des Herstellers **Studienzeiträume zwischen 7 und 30 Jahren** notwendig gewesen. Solche Studien sind insb. vor dem Hintergrund der bereits belegten Wirksamkeit bei der Behandlung des Melanoms auch **ethisch fragwürdig** [1]. Des Weiteren war auch die Bereitschaft zur Teilnahme an RCTs seitens Prüfarzt und Patient fraglich, da von einer Überlegenheit der Kombination ausgegangen werden konnte. Im **Zulassungsverfahren** wurden die Besonderheiten der personalisierten Medizin angemessen gewürdigt. Die EMA hat unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankungen und der Erfahrungen im Bereich Melanom das einarmige Design der Studie als geeignet akzeptiert und auf Grundlage der Daten die Wirksamkeit attestiert [2][42]. Der G-BA sollte die **Besonderheiten der personalisierten Medizin** auch in der Nutzenbewertung **angemessen berücksichtigen**. ▪ Es sollte berücksichtigt werden, dass es sich im vorliegenden Fall um eine seltene personalisierte Erkrankung handelt und dass in der Folge die Durchführung eines RCT nicht sinnvoll realisierbar bzw. ethisch vertretbar ist. ▪ Zudem sollte der G-BA berücksichtigen, dass es sich um eine	

[42] The reasons for the implemented study design are understood in view of the rarity of the disease (S. 42). Due to the rarity of the condition, experience from melanoma studies and available response data in BRAF V600 mutated NSCLC, the results are accepted as sufficiently convincing to conclude that combination therapy is efficacious in the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer with a BRAF V600 mutation. (S. 69)

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erweiterung des Anwendungsgebiets handelt, d.h. zusätzlich Erfahrungen bezüglich der Wirksamkeit bzw. Zusatznutzens im Bereich Melanom vorliegen. Dieser Sachverhalt schränkt die Realisierbarkeit von RCTs im Anwendungsgebiet weiter ein, da dadurch mit einer eingeschränkten Bereitschaft zur Teilnahme an RCTs seitens Prüfarzt und Patient zu rechnen ist. Aus der Sicht des vfa, ist deshalb in der vorliegenden Situation ein starres Festhalten am „Gold-Standard“ RCT nicht vertretbar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass keine weiteren randomisierten Daten zu erwarten sind. Der G-BA sollte deshalb eine **Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage der bestverfügbaren Evidenz**, d.h. von Unterlagen niedriger Evidenzstufe vornehmen. Die hier vorgelegten Daten des historischen Vergleichs sollten berücksichtigt bzw. herangezogen werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

Literaturverzeichnis

[1] Novartis Pharma GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4 A Trametinib (Mekinist®)

[2] EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 23 February 2017, EMA/315207/2017 Assessment report: Mekinist trametinib Tafinlar dabrafenib, Procedure No. EMEA/H/C/WS/0996 Variation assessment report (S. 42, S. 69) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002643/WC500228943.pdf

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

Datum	20.08.2017
Stellungnahme zu	Trametinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
Stellungnahme von	*Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer BRAF-V600-Mutation stellen eine seltene Entität dar; es wird geschätzt, dass diese Mutation bei ca. 1-1,5% aller Patienten mit NSCLC im Stadium IV gefunden wird. Aufgrund dieser niedrigen Prävalenz kann bei einem NSCLC mit BRAF-V600 Mutation von einer sogenannten orphan disease gesprochen werden. Randomisierte klinische Studien mit größerer Patientenpopulation sind bei derart seltenen Entitäten nur sehr schwer durchführbar. Zudem ist es bei Nachweis einer vielversprechenden Wirkung des Prüfarmes ethisch nicht vertretbar, den Patienten in eine Studie ohne Cross-over zum Nachweis eines Überlebensvorteils einzuschließen. Der Bericht eines medianen Gesamtüberlebens von 24,6 Monaten aus Phase I/II Studien allerdings ein vielversprechendes Signal! Patienten können darüber hinaus auch für Studien mit Cross-over nur erschwert motiviert werden, da der Patient lieber direkt die Prüftherapie erhalten möchte. Die Kombination Trametinib plus Dabrafenib hat die bisher besten Daten für Patienten mit BRAF-V600 positivem NSCLC erbracht. Die Einschränkungen, die das IqwiG anführt, sind durchaus berechtigt: Es gibt derzeit keinen direkten Vergleich mit einer Standardtherapie aus RCT, nur sehr geringe Patientenzahl aus bisherigen Studien, insgesamt sehr eingeschränkte Vergleichbarkeit verschiedener Studien, geringe Datenlage von Patienten mit BRAF V600 Mutation und Standardtherapie. Zudem ist nachvollziehbar, dass der	In der Gesamtschau liegen keine Daten vor, die einen Zusatznutzens von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib belegen. Für Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation kann eine Behandlung gemäß Fachinformation unter Berücksichtigung der unterschiedlich ausgeprägten Nebenwirkungsprofile von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib und insbesondere einer platinbasierten Chemotherapie in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen trotzdem eine relevante Therapieoption sein.

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusatznutzen und nicht die Wirksamkeit beurteilt werden soll. Es ist jedoch unklar, welche realistisch erbringbaren Daten gefordert werden, um einen Zusatznutzen belegen zu können. Muss wirklich ein größerer als der beobachtete Unterschied einer Verdoppelung der medianen Überlebenszeit gefordert werden? Nach Erfahrungen mit anderen Kollektiven von NSCLC-Patienten mit therapierbarer Treibermutation (EGFR, ALK) sind die bisherigen Studiendaten von BRAF-V600 geeignet, um vermuten zu lassen, dass ein Zusatznutzen im Vergleich zu publizierten Daten der bisherigen Standardtherapie durchaus gegeben sein könnte.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

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

Datum	22.08.2017
Stellungnahme zu	Dabrafenib und Trametinib
Stellungnahme von	*2017-05-01-D-285 und 2017-05-01-D-284*
	Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. *Entstanden unter Mitarbeit folgender Experten der Leitgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.:* *Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber, Sprecher der Arbeitsgruppe, Universitätsklinikum München,* *Prof. Frank Griesinger, Stellvertretender Sprecher der Arbeitsgruppe, Pius-Hospital Oldenburg* AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. AIO-Geschäftsstelle Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin Telefon 030 322932933, aio@krebsgesellschaft.de

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)
Zusammenfassende Stellungnahme: Die Kombination von Dabrafenib und Trametinib, ein oraler BRAF und ein oraler MEK Inhibitor, ist bei Nachweis einer BRAF V600E Mutation seit längerem beim metastasierten Melanom zugelassen. Bei etwa 1,3 % aller Patienten mit Lungenkarzinom liegt die biologisch identische BRAF V600E Mutation vor. Pro Jahr rechnet man bei einer Testrate von 100% (diese wird derzeit bei weitem nicht erreicht) mit etwa 150 bis maximal 300 neu diagnostizierten BRAF V600E mutierten NSCLC. In einer Phase I/II Studie, die von Planchard und Kollegen im Lancet Oncology 2016 publiziert wurde, wurden vorbehandelte Patienten (d.h. mindestens eine Platin-basierte Vortherapie, nicht mehr als 3 Vortherapien) mit der Kombination von Dabrafenib und Trametinib behandelt. Von den 57 auswertbaren Patienten sprachen 63,2% auf die Therapie an, hiervon 2 (5%) mit einer kompletten Remission. Die Krankheits-Stabilisierungsrate betrug 78,9%. Das unabhängige Review des Ansprechens war ähnlich. Das mediane PFS betrug 9,7 Monate. Die Duration of Response betrug 9,0 Monate. Diese Daten sind in der 2. -4. Linientherapie deutlich besser als bislang publizierte Daten zur Chemo- oder Immuntherapie. Nebenwirkungen waren substanzspezifisch und entsprachen den Erfahrungen aus der Melanomtherapie. Die Rate von 19% Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen ist höher als üblicherweise für TKI erwartet, kann aber zum Teil durch die fehlende Erfahrung der Behandler mit den Medikamenten zu erklären sein. Es bleibt festzuhalten, dass bei vorbehandelten Patienten eine Therapie mit Chemotherapie eine	In der Gesamtschau liegen keine Daten vor, die einen Zusatznutzens von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib belegen. Für Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation kann eine Behandlung gemäß Fachinformation unter Berücksichtigung der unterschiedlich ausgeprägten Nebenwirkungsprofile von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib und insbesondere einer platinbasierten Chemotherapie in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen trotzdem eine relevante Therapieoption sein.

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ansprechrate von 10% hat, eine Immuntherapie eine Ansprechrate von 18 bis 21% aufweist, so dass die Ansprechrate von 56 % unübertroffen ist. Trotz kleiner Patientenzahl ist bei einem eindeutig molekular definierten Patientenkollektiv und einem klaren präklinisch evaluierten und auch bei einer anderen Entität klinisch konfirmiertem Mechanismus (Melanom) von einer Stabilität der Ergebnisse auszugehen. Ähnliche Daten ergaben sich für die Patienten, die Therapie-naiv waren (n=36 Patienten). Auch diese Daten, inklusive des PFS und des OS sind besser als alle publizierten Daten zur Chemotherapie oder zu Immuntherapie. Die BRAF Mutationsanalyse vor der Erstlinientherapie ist Bestandteil der S3 Leitlinien (Publikation 2017 geplant) und ist eine Empfehlung der DGHO Onkopedia. Es ist sicherlich darauf hinzuweisen, dass nach dem Algorithmus des AMNOG Prozesses ein Zusatznutzen schwierig festzustellen sein wird, da die Vergleichskollektive heterogen sind und Verzerrungspotential nicht auszuschließen ist. Dennoch ist die Effektivität der Therapie nach Einschätzung der Fachgesellschaften eindeutig bewiesen, insbesondere auch durch die Tatsache, dass Analogieschlüsse aus der deutlich häufigeren Indikation des malignen Melanoms gezogen werden können. Von der Häufigkeit der Erkrankung ist das BRAF-mutierte NSCLC eine Orphan Disease. Die molekular stratifizierte Medizin klassifizierte Erkrankungen nach den molekular zugrundeliegenden Mechanismen. Zusammenfassend sind die Daten für die Fachgesellschaft stichhaltig trotz der kleinen Patientenzahl bei eindeutiger molekularer	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Charakterisierung und Präklinik sowie klinischen Daten extrapoliert vom Melanom. Die Studienergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit sind allen bekannten Vergleichstherapien überlegen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

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

Datum	22. August 2017
Stellungnahme zu	Trametinib
Stellungnahme von	*DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung der Kombination von Dabrafenib und Trametinib (Mekinist®) ist das erste Verfahren für ein neues Arzneimittel bei Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Nachweis einer *BRAF* Mutation V600. Trametinib ist bereits zugelassen für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit dieser Mutation. Jetzt wurde es zugelassen für die Therapie von NSCLC-Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung in Kombination mit Dabrafenib. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA entweder eine Monochemotherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder Best Supportive Care festgelegt, und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

<table>
<tr><th></th><th>G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr>
<tr><th>Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr>
<tr><td>bisher keine Chemotherapie, ECOG 0-2</td><td>Platinderivat + Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</td><td>nicht quantifizierbar</td><td>-</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr>
</table>

</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

bisher keine Chemotherapie, ECOG 2	Gemcitabin oder Vinorelbin	nicht quantifizierbar	-	nicht belegt	-
nach Vorbehandlung; für Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab geeignet	Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab	nicht quantifizierbar	-	nicht belegt	-
nach Vorbehandlung; für Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht geeignet	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	-	nicht belegt	-

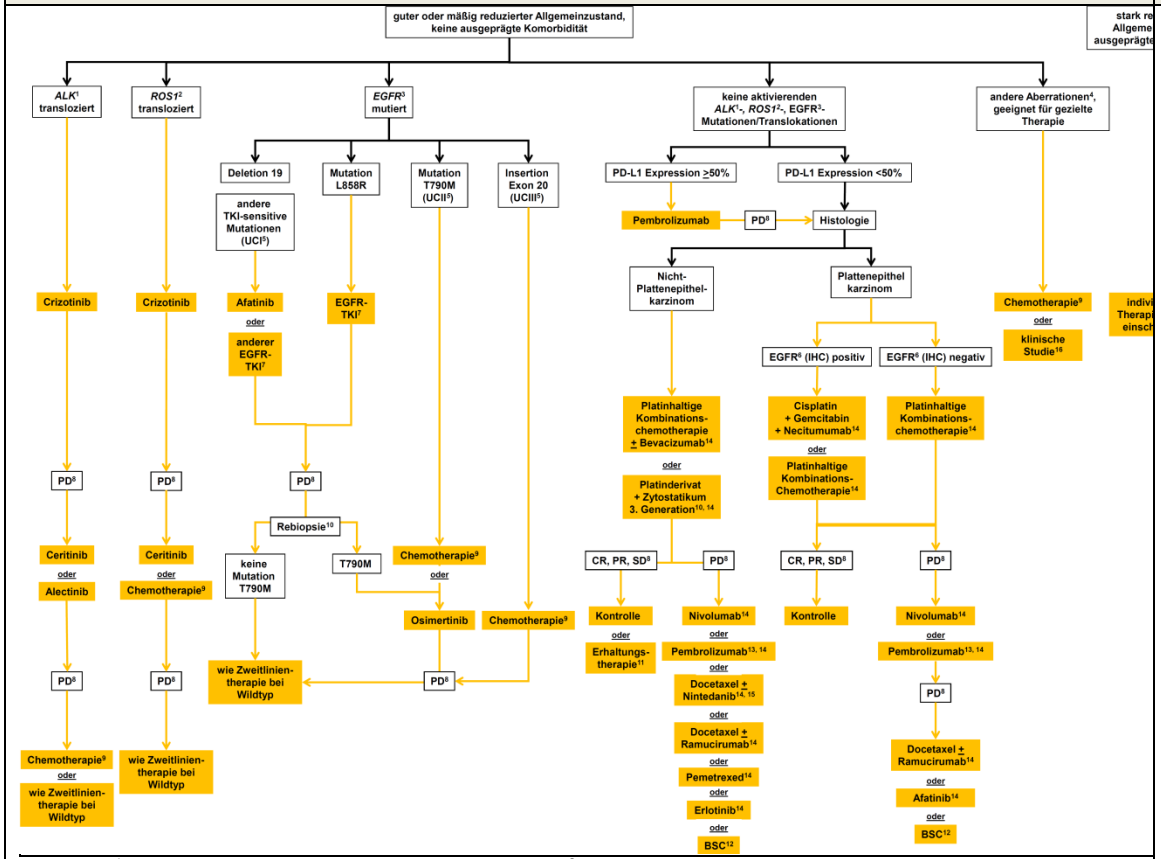
Unsere Anmerkungen sind:

- In der aktuellen, klinischen Situation ist auch Pembrolizumab bei Patienten mit einer PD-L1 Expression >50% eine therapeutische Alternative.
- Grundlage der Nutzenbewertung ist eine einarmige Phase-II-Studie bei 36 nicht-vorbehandelten und 57 vorbehandelten Patienten mit NSCLC und *BRAF*-Mutation V600E.
- Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war die Ansprechrate. Die Kombination Dabrafenib + Trametinib führt zu Remissionsraten von 61-63%, höher als jede andere zugelassene Therapieform in dieser Entität.
- Progressionsfreie und Gesamtüberlebenszeit liegen oberhalb der Daten aus Registerstudien. Allerdings sind die Registerdaten sehr heterogen.
- Daten zum Patient-Reported Outcome und zur Lebensqualität fehlen.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist niedriger als unter Chemotherapie, allerdings höher als beim Einsatz von Dabrafenib + Trametinib beim fortgeschrittenen Melanom.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dabrafenib + Trametinib ist eine hoch wirksame Kombination bei Patienten mit NSCLC und BRAF V600E-Mutation. Die vorliegenden Daten sind nicht ausreichend für die Bestimmung eines Zusatznutzens.	
2. Einleitung Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für Männer bei 70 Jahren. Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei der Krebssterblichkeit liegt das Lungenkarzinom bei Männern an erster, bei Frauen an zweiter Stelle.	
3. Stand des Wissens Basis für die Stratifikation der medikamentösen Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC ist heute die gezielte molekulargenetische Diagnostik auf prädiktive Mutationen [2]. Unsere aktuellen Empfehlungen sind in Abbildung 1 dargestellt. ***Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms***	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 Legende: [1]*ALK* – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; [2]*ROS1* – Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; [3]*EGFR* – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; [4]andere genetische Aberrationen – *BRAF, RET, MET,* HER2; [5]UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UC II – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; [6]EGFR – Expression mittels Immunhistochemie (ICH); [7]EGFR-TKI – Afatinib, Erlotinib, Gefitinib; [8]CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; [9]Chemotherapie – wie bei	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten ohne aktivierende *ALK1, ROS1* oder *EGFR*-Mutationen; [10]Zytostatikum 3. Generation – Gemcitabin, Pemetrexed, Taxane, Vinorelbin; [11]Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom und nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Pemetrexed bei Adenokarzinom und nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; [12]BSC – Best Supportive Care; [13]bei Nachweis einer PD-L1 Expression auf mindestens 1% der Tumorzellen; wurde nur bei Patienten getestet, die nicht mit einem Anti-PD1 Antikörper vorbehandelt waren; [14]der formelle Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patienten, in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind; [15]Nintedanib bei Adenokarzinom; [16]klinische Studie – die Teilnahme an klinischen Studien wird in allen Behandlungssituationen empfohlen; hier bestehen aktuell eine besonders große Unsicherheit und ein ungedeckter medizinischer Bedarf; Bei vielen Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom werden bei der genetischen Analyse des Tumorgewebes Aberrationen gefunden, für die es wirksame, aber beim Lungenkarzinom nicht oder bisher nicht zugelassene Arzneimittel gibt. Hierzu gehören vor allem *BRAF* V600E-, *RET*- und *HER2*-Mutationen, die Überexpression von *HER2* und *MET* sowie Fusionen in *RET*- und den *NTRK*-Genen. *BRAF*-Mutationen werden bei bis 1-2% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nachgewiesen. Bei der Mehrzahl handelt es sich um V600-Mutationen, davon in der großen Mehrzahl V600E, selten V600G [3]. Es werden aber auch andere *BRAF*-Mutationen bei NSCLC-Patienten gefunden [4]. Histologisch liegen fast immer Adenokarzinome vor. *BRAF* V600-Mutationen führen zu einer Aktivierung des MAPK-Signalübertragungswegs. Die orale Therapie mit einem der zielgerichteten, zugelassenen BRAF-Inhibitoren Trametinib oder Vemurafenib führt bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom bei etwa 50% der Patienten zu einer Remission, gefolgt von einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens []. Eine alternative Strategie zur Blockade des aktivierten MAPK-Signalübertragungswegs ist die Inhibition von MEK (Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK)). Zugelassen in Kombination mit einem BRAF-Inhibitor sind die beiden MEK-Inhibitoren Cometinib und Trametinib.	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

Daten zu den gezielten BRAF- und MEK-Inhibitoren beim NSCLC sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Randomisierte Studien zu gezielten Inhibitoren bei Patienten mit BRAF V600mut NSCLC

Erstautor / Jahr	Risiko-gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2]	PFÜ[3] (HR[4])	ÜLZ[5] (HR[4])
Hyman [5]	vorbehandelt	-	Dabrafenib	19	42[6]	7,3	
Planchard [6]	nicht vorbehandelt	-	Dabrafenib	6	66		
Planchard [6]	vorbehandelt	-	Dabrafenib	78	33	5,5	12,7
Planchard [7]	nicht vorbehandelt	-	Dabrafenib + Trametinib	36	61	n. b.	24,6
Planchard [7]	vorbehandelt	-	Dabrafenib + Trametinib	57	63	8,6	18,2

[1] N - Anzahl Patienten; [2] RR - Remissionsrate in %; [3] PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; [4] HR -

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hazard Ratio; [5] ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; [6] **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; [7] **Hazard Ratio in grüner Farbe -** Vorteil für Neue Therapie; [8] n. s. - nicht signifikant;	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Trametinib **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie** Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) in der Erst- und Zweitlinientherapie entspricht weitgehend den aktuellen Therapieempfehlungen für Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom. Darüber hinaus klinisch relevant und als Vergleichstherapie geeignet sind - bei nicht-vorbehandelten Patienten mit Expression von PD-L1 ≥50%: Pembrolizumab - bei vorbehandelteb Patienten mit Expression von PD-L1 ≥1%: Pembrolizumab	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 2. Studien Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist die einarmige Phase-II-Studie BRF113928. In ihr wurden Patienten mit und ohne Vorbehandlung mit Chemotherapie aufgenommen. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].	Die Zulassung von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wurde auf Basis von Ergebnissen aus der nicht randomisierten, offenen Studie BRF113928 erteilt. In dieser wurden erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation eingeschlossen und in drei Kohorten (Kohorte A bis C) untersucht. Die Patienten mussten zudem einen ECOG PS von ≤ 2 aufweisen. In den Kohorten B und C wurden 57 beziehungsweise 36 Patienten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		betrachtet, die mit der Kombination aus Trametinib und Dabrafenib behandelt wurden. Kohorte A ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da hier eine Monotherapie mit Dabrafenib untersucht wurde. Die Patienten der Kohorte B waren dabei mit mindestens einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelt, während in Kohorte C Patienten ohne Vorbehandlung für die metastasierte Erkrankung eingeschlossen waren. Die Dosierung beider Substanzen erfolgte entsprechend den Vorgaben der Fachinformation. Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrate (ORR). Da für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib in der vorliegenden Indikation keine randomisierte, kontrollierte Studie vorliegt, führt der pharmazeutische Unternehmer für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen jeweils Vergleiche auf Basis einzelner Arme aus verschiedenen Studien durch. Für die Vergleichstherapie werden hierzu die retrospektiven Analysen Cardarella 2013 (Patientendaten aus den

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		USA)[43], Ding 2017 (Patientendaten aus China)[44] und NGM Köln 2017 (Patientendaten aus Deutschland)[45] vorgelegt.
	4. 3. Endpunkte **4. 3. 1. Überlebenszeit** Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Studienparameter bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Sie war nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die mediane Überlebenszeit lag in der Studie BRF113928 für Patienten ohne Vorbehandlung bei 25 Monaten, für Patienten mit Vorbehandlung bei 18 Monaten. Diese Daten liegen oberhalb der Ergebnisse aus Registeranalysen bei NSCLC-Patienten mit BRAF V600E-Mutation [8, 9].	1) <u>Patienten ohne Vorbehandlung:</u> Auf der Seite von Trametinib plus Dabrafenib wurde die Kohorte C der Studie BRF113928 herangezogen. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie diskutiert der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus den retrospektiven Patientendatenanalysen Cardarella 2013, Ding 2017 und NGM Köln 2017. Insbesondere die vom pharmazeutischen

[43] Cardarella S, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2013; 19(16): 4532-4540.
[44] Ding X, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of Chinese patients with non-small-cell lung cancer and BRAF mutation. Cancer Med 2017; 6(3): 555-562.
[45] Netzwerk Genomische Medizin. Auswertung einer Register-Analyse von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Unternehmer vorgelegten Daten zum Gesamtüberleben haben aufgrund der geringen Anzahl an untersuchten Patienten eine eingeschränkte Aussagekraft und sind deshalb nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib für nicht vorbehandelte Patienten abzuleiten. Die Bestimmung des medianen Gesamtüberlebens in Kohorte C der Studie BRF113928 basiert auf den Daten von 36 Patienten, für die Vergleichsstudien gingen Daten von 12 (Cardarella 2013), 28 (Ding 2017) und 22 (NGM Köln 2017) Patienten in die Analysen ein. Zwar liegt eine numerische Verdopplung der medianen Überlebenszeit vor, jedoch befindet sich das mediane Gesamtüberleben aus der Studie Ding 2017 innerhalb des Konfidenzintervalls der aus den Daten der Studie BRF113928 errechneten Überlebenszeit und die Konfidenzintervalle von Studie BRF113928 und Studie NGM Köln überlappen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Auswertungen der im EPAR unterstützend herangezogene IFCT-Studie zeigen zudem für Patienten mit BRAF-V600-positivem NSCLC unter Standardtherapie ein mit den Ergebnissen der Studie BRF113928 vergleichbares medianes Gesamtüberleben[46]. Darüber hinaus sind die herangezogenen Studienpopulationen nur unzureichend vergleichbar. Aus den verfügbaren Daten geht hervor, dass sich die Patienten der Studie BRF113928 insbesondere hinsichtlich des ECOG PS von den Patienten der retrospektiven Analysen unterschieden und eine bessere Prognose aufwiesen. 2) <u>Patienten mit Vorbehandlung:</u> Für Trametinib plus Dabrafenib zieht der pharmazeutische Unternehmer die Kohorte B der Studie BRF113928 heran, in die 57

[46] Zitat aus dem Assessment Report der EMA zu Trametinib/Dabrafenib: *[…] "Moreover, the data available do not seem to indicate a clear OS improvement with the combination trametinib-dabrafenib in the BRF113928 study (median OS 17.6 months) compared with the "historical" IFCT database (median OS 15.2-17.2 months)." […]*

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden. Für den Vergleich werden Ergebnisse von fünf vorbehandelten Patienten aus der Registeranalyse NGM Köln 2017 vorgelegt. Die Daten von fünf vorbehandelten Patienten lassen keine valide Aussage zur Ableitung eines Zusatznutzens von Trametinib plus Dabrafenib zu.
	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.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben Das progressionsfreie Überleben war nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde für vorbehandelte Patienten mit 8,6 Monaten berechnet, für nicht-vorbehandelte Patienten war es zum vorliegenden Datenschnitt noch nicht berechenbar. Das Ergebnis bei den vorbehandelten Patienten liegt numerisch deutlich oberhalb von Ergebnissen aus Registerstudien [8, 9].	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 2. Remissionsrate Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. Die Remissionsrate lag bei Dabrafenib Monotherapie bei 33–42%, bei Dabrafenib + Trametinib bei 61-63%.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen Nebenwirkungen, die unter Dabrafenib+Trametinib bei mehr als 5% der Patienten im CTCAE-Grad 3/4 auftraten, waren Neutropenie (5%), Hyponatriämie (7%) und Anämie (5%). Häufigste Nebenwirkungen war Fieber (16%). Ein Plattenepithelkarzinom der Haut trat bei 2 Patienten (4%) auf. Schwere Nebenwirkungen traten bei 56% der Patienten auf.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden nicht erfasst.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht ist ausführlich. Er identifiziert weitere Patienten aus publizierten Studien, die für den Vergleich mit Patienten der Studie BRF113928 geeignet sind.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	5. Ausmaß des Zusatznutzens Trametinib, in Kombination mit Dabrafenib ist eine wirksame Behandlung für Patienten mit NSCLC und *BRAF* V600-Mutation. Remissionsraten von 60% werden mit keiner anderen Behandlungsform bei diesen Patienten erreicht. Die Nutzenbewertung basiert auf den Daten einer einarmigen Studie bei Patienten mit molekular gut charakterisierter Erkrankung. Kritische Punkte der Bewertung sind: - Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war die Ansprechrate. Bei Patienten mit symptomatischem Lungenkarzinom führt eine Remission in der Regel auch zur Symptomlinderung. Dies wurde allerdings in der Zulassungsstudie nicht dokumentiert. - Gesamtüberlebenszeit und progressionsfreie Überlebenszeit in der Zulassungsstudie BRF113928 liegen deutlich oberhalb der Daten aus Registerstudien, in denen die Mehrzahl der Patienten mit zytostatischer Therapie behandelt wurde. Das Vergleichskollektiv ist heterogen. Aktuelle Erfahrungen mit Osimertinib zeigen, dass Daten aus großen Phase-II-Studien bei molekular charakterisierten Patienten in Phase-III-Studien gut reproduziert werden. Das Kollektiv der hier vorliegenden Zulassungsstudie ist jedoch deutlich kleiner. - Daten zum Patient-Reported Outcome und zur Lebensqualität fehlen.	In der Gesamtschau liegen keine Daten vor, die einen Zusatznutzens von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib belegen. Für Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation kann eine Behandlung gemäß Fachinformation unter Berücksichtigung der unterschiedlich ausgeprägten Nebenwirkungsprofile von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib und insbesondere einer platinbasierten Chemotherapie in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen trotzdem eine relevante Therapieoption sein.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist niedriger als unter Chemotherapie. Allerdings liegt die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 mit 56% deutlich höher als in der Zulassungsstudie beim Melanom mit 32%. Ein Teil der als Nebenwirkung klassifizierten Krankheitszeichen sind möglicherweise Symptome der Grundkrankheit oder die Folge vorangegangener Therapien.	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2017. https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc
3. Paik PK, Arcila ME, Fara M et al.: Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. J Clin Oncol 29:2046-2051, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.1280
4. Noeparast A, Teugels E, Giron P et al.: Non-V600 BRAF mutations recurrently found in lung cancer predict sensitivity to the combination of Trametinib and Dabrafenib. Oncotarget 2016. DOI: 10.18632/oncotarget.11635
5. Hyman D, Puzanov I, Subbiah V et al.: Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. N Engl J Med 373:726-736, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1502309
6. Planchard D, Kim TM, Mazieres J et al.: Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 17:642-650, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00077-2
7. Planchard D, Besse B, Groen HJM et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol 17:984-993, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30146-2
8. Barlesi F, Mazeires J, Merlio JP et al.: Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet 387:1415-1426, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00004-0

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoffe Dabrafenib und Trametinib – neue Anwendungsgebiete

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. September 2017
von 13.00 Uhr bis 14.06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Derkum
Herr Dr. Ley

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

Herr Ebner
Frau Dr. Markhauser

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

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

Frau Dr. Fuchs
Frau Dr. Schmidt
Herr Dr. Stemmer
Herr Dr. Lang

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

Herr Dr. Eberhardt
Herr Prof. Dr. Griesinger

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP):**

Herr Prof. Dr. Witt

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Seien Sie, meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im frühen Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V, wobei das hier eine etwas irreführende Bezeichnung ist, alldieweil die hier in Rede stehenden Wirkstoffe ja eine Indikationsgebietserweiterung erfahren haben und schon in einem anderen Bereich bewertet worden sind. Es geht um Trametinib und Dabrafenib in Kombination zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit BRAF-V600-Mutation, also einer sehr seltenen Konstellation.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, zum anderen die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juli, die Ihnen bekannt ist. Hierzu haben zum einen Novartis Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, zum anderen die DGHO, die AIO, die DGP, außerdem Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co. KGaA, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und Medac GmbH sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Stellungnahmen abgegeben.

Üblicher verfahrensmäßiger Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb später bei Wortmeldungen bitte jeweils Namen sowie entsendende Institution oder Unternehmen.

Ich muss jetzt fürs Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis müssten hier sein Frau Dr. Fuchs – ja, sehe ich –, dann Herr Dr. Lang – er ist auch da –, dann Frau Dr. Schmidt und Herr Dr. Stemmer – ja. Dann müsste für die AIO Herr Dr. Eberhardt da sein – er ist immer noch da. Weiter ist mittlerweile trotz des Streiks der Fluglotsen Herr Professor Dr. Griesinger eingetroffen. Seien Sie uns herzlich willkommen! Auch Herr Professor Wörmann ist noch da. Dann müsste Herr Derkum von Boehringer hier sein – jawohl –, dann Herr Dr. Ley von Boehringer. – Der Kollege fehlt noch, das ist gut: Der Kollege ist noch auf einer anderen Baustelle. Anwesend sein müssten ferner Herr Ebner und Frau Dr. Markhauser von Bristol – ja –, dann Herr Dr. Erdmann von Medac – ja – und schließlich Herrn Dr. Rasch vom vfa. Ist jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich wie üblich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zur Stellungnahme und zur einleitenden Bemerkungen zu den Punkten geben, die sich aus der Dossierbewertung als für Sie relevant ergeben. Wir kennen ja die Ergebnisse der IQWiG-Nutzenbewertung, und vor diesem Hintergrund gehe ich davon aus, dass Sie hier, so wie Sie es auch in Ihrer schriftlichen Stellungnahme getan haben, sicherlich ergänzende Anmerkungen machen möchten. Wer macht das? – Frau Schmidt, bitte schön.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, ein paar einleitende Punkte zu adressieren. Bei den Substanzen Trametinib und Dabrafenib handelt es sich um eine zielgerichtete Therapie. Diese Substanzen blockieren in der Tumorzelle Signalübertragungswege und hemmen dadurch das Tumorwachstum. Beide Substanzen binden an unterschiedlichen Stellen in diesen Wegen, Dabrafenib ganz selektiv an die mutierte Version der BRAF-Kinase und Trametinib an die MEK-Kinase.

Der Vorteil der Kombination beider Substanzen gegenüber dem Einsatz der Einzelsubstanzen konnte sowohl in präklinischen als auch in klinischen Studien gezeigt werden. Für beide Substanzen ist bereits ein Nutzenbewertungsverfahren abgeschlossen worden, und zwar bei dem BRAF-mutierten malignen Melanom. Hier konnte den Substanzen ein beträchtlicher Zusatznutzen ausgesprochen werden. Das heißt, die patientenrelevante Wirkweise dieser zielgerichteten Therapie ist bestätigt.

Heute geht es nun um die Patientenpopulation des BRAF-mutierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Bei der Bewertung der Daten sind mir ein paar Punkte wichtig. Zum einen: Bei dieser Patientenpopulation des BRAF-V600-mutierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms handelt es sich um eine sehr kleine Patientengruppe; wir sprechen hier ungefähr von 1 Prozent aller nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome. Zum anderen: Es liegen keine randomisierten Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Uns ist durchaus bewusst, dass diese Evidenzbasis im Rahmen der Nutzenbewertung eine Herausforderung darstellt. Auch wir hätten uns eine Phase-III-Studie gewünscht.

Uns liegt nun eine auf einer nicht-vergleichenden Studie basierende Zulassung vor. Darüber hinaus ist diese Behandlung auch in internationale Leitlinien eingeflossen. In unserem Dossier haben wir deshalb, um den Effekt von Dabrafenib und Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen, einen indirekten Vergleich mit verschiedenen Armen aus verschiedenen Studien vorgenommen. In diesem Vergleich zeigt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Überlebensvorteil. Aufgrund der Effektstärke und der einheitlichen Effektrichtung über alle im Vergleich herangezogenen Studien ergibt sich ein konsistentes und methodisch valides Bild, das einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen rechtfertigt.

Um die Aussagekraft dieser Daten zu untermauern, haben wir im Rahmen der Stellungnahme weitere Analysen vorgelegt. Mit Ihrer Erlaubnis, Herr Vorsitzender, wird Herr Dr. Stemmer diese kurz zusammenfassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Schmidt. – Herr Dr. Stemmer, bitte.

Herr Dr. Stemmer (Novartis): Danke schön. – Wie die Frau Dr. Schmidt schon gesagt hat, beruht die Zulassung von Dabrafenib und Trametinib für das BRAF-V600-mutierte NSCLC auf einer nicht-vergleichenden Studie. Im Dossier haben wir zum Nachweis des Zusatznutzens deswegen einen indirekten Vergleich durchgeführt, in dem wir die Ergebnisse dieser Zulassungsstudie mit retrospektiven Analysen und einer deutschen Registerstudie verglichen haben. Darin konnte gezeigt werden, dass Dabrafenib/Trametinib das mediane Überleben um ein Jahr verlängert und damit eine Verdopplung des medianen Überlebens bewirkt. So betrug beispielsweise bei nicht vorbehandelten Patienten das Überleben in unserer Studie 24,6 Monate, während in retrospektiven Analysen nur in der Chemotherapie ein Überleben von 10,8 bzw. 10,5 Monaten gezeigt werden konnte. Bei den vorbehandelten Patienten konnte in unserer Studie ein Überleben von 18,2 Monaten erreicht werden, während für Chemotherapie nur ein Überleben von 5,3 Monaten gezeigt werden konnte. Auch das progressionsfreie Überleben und das Tumoransprechen wurden deutlich verbessert.

Das IQWiG hält die Daten für nicht geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten, und begründet dies vorrangig mit der hohen Zahl von Zensierungen, die zudem zu einem frühen Zeitpunkt

auftraten. Wir haben deswegen für die nicht vorbehandelten Patienten in unserer Stellungnahme einen neueren Datenschnitt vorgelegt. Dieser bestätigt das Überleben bei einer niedrigeren Zahl von Zensierungen. Wir haben also wieder ein Gesamtüberleben von über zwei Jahren und damit eine Verdopplung des medianen Überlebens.

Als weitere Einschränkung benennt das IQWiG die Unterschiede bei den Patientenpopulationen und Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine Gegenüberstellung der wichtigsten Patientencharakteristika für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte dagegen eine gute Vergleichbarkeit der Studienpopulationen. Entgegen der Aussage des IQWiG lässt sich auch für die Registerstudie 202 nachweisen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA umgesetzt wird. In den retrospektiven Analysen bekamen einige Patienten zielgerichtete Therapie, darunter Dabrafenib und Trametinib. Dies bewirkt aus unserer Sicht aber eher eine Verzerrung zuungunsten von Dabrafenib/Trametinib, also eine Unterschätzung des Therapieeffektes.

Uns ist selbstverständlich bewusst, dass die vorliegenden Daten auf Basis von kleinen Patientenzahlen niemals die Evidenzstufe einer randomisierten kontrollierten Studie erreichen. Dennoch glauben wir aufgrund der Stärke der Effekte und der Einheitlichkeit der Effekte über die verschiedenen Studien hinweg, dass sich doch ein Zusatznutzen bestätigen lässt, und wir stufen diesen als nicht quantifizierbar ein. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank. Danke für diese Einleitung. Fragen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ebenfalls danke für die Einleitung. – Sie haben die Information aus der Dossierbewertung zum Teil dargestellt, allerdings nicht vollständig. Tatsache ist ja Folgendes: Sie haben eben diesen Vergleich aus einzelnen Armen, Sie sprechen von einem Überlebensvorteil und erwähnen dabei das mediane Überleben. Sie berücksichtigen Präzision bei Ihren Aussagen aber überhaupt nicht. Sie müssen ja auch die Konfidenzintervalle dabei mit betrachten. Das ist letztlich völlig unabhängig davon, welche Art von Studie Sie nehmen. Wenn Sie eine randomisierte Studie durchführen, dann nehmen Sie auch ein Konfidenzintervall, das Sie berechnen. Selbst in Ihren nachgereichten Daten – einmal ganz unabhängig davon, welche anderen Probleme in den Daten stecken – zeigen sich bei den nicht vorbehandelten Patienten deutlich überlappende Konfidenzintervalle, was das Gesamtüberleben angeht. Also, in dem Konfidenzintervall aus der Studie, die Sie mit Trametinib/Dabrafenib durchgeführt haben, liegt das Ergebnis auch des Konfidenzintervalls der Vergleichstherapie.

Ein ganz wesentlicher Punkt allerdings, weil man ja auch noch einmal gucken muss, was überhaupt die Datengrundlage für die Vergleichstherapie ist, die Sie herangezogen haben, ist folgender: Sie agieren nicht konsistent, und zwar bezüglich zweier Faktoren, zum einen bezüglich der Mutation und zum anderen bezüglich der Vergleichstherapie. Sie ziehen in Ihrer Bewertung einzelne Studien heran, die nur zum Teil die Vergleichstherapie umgesetzt haben, und Sie ziehen einzelne Studien heran, die zum Gesamtüberleben bezüglich der Mutation keine separaten Aussagen treffen, also dazu, ob sich das, was im Gesamtüberleben gesehen wird, auf die Mutation bezieht.

In Ihrer Stellungnahme und auch in Ihrem Dossier haben Sie angegeben, dass es eigentlich bezüglich der Prognose bezogen auf die BRAF-Mutation keinen wesentlichen Unterschied

gibt – das ist ein Zitat aus Ihrem Dossier und aus Ihrer Stellungnahme –, was möglicherweise aus Ihrer Sicht ein Argument dafür ist, dass man diese Daten so für die Vergleichstherapie heranziehen kann. Wenn das aber so ist, dann sind Sie mit Ihrer ganzen Feststellung unvollständig, weil Sie dann selbstverständlich eigentlich alle Daten ohne Beachtung der BRAF-Mutation hätten heranziehen müssen. Sie sind an dieser Stelle also nicht konsistent. Entweder Sie können nur Daten aus der BRAF-Mutation nehmen, oder Sie sagen, die Daten sind übertragbar; dann müssen Sie sie aber auch vollständig alle nehmen, auch ohne Berücksichtigung der BRAF-Mutation. Zudem haben Sie zu einem großen Teil Daten dabei, die die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umsetzen respektive von denen man nicht weiß, ob sie umgesetzt worden ist.

Einen Punkt, den Sie gerade gesagt haben, kann ich überhaupt nicht nachvollziehen, nämlich, dass sich bezüglich der Charakteristika da eigentlich keine relevanten Unterschiede zeigen. Sie haben selber eine Analyse vorgelegt, mit der Sie die Aussage stützen wollen, dass sich insbesondere das Stadium der Erkrankung auf die Prognose auswirkt, nachvollziehbarerweise. Das ist die eine große Analyse. In dieser Analyse ist der zweite Faktor, der sich wesentlich auf die Prognose auswirkt, das ECOG-Stadium. Das ist der nächste, der folgende sich stark auswirkende Faktor. Bezüglich des ECOG-Stadiums haben Sie hier deutliche Unterschiede zwischen Ihrer Analyse, Ihren Studien: Da haben Sie nämlich nur Patienten mit 0 und 1 eingeschlossen – ein Patient hat Stadium 2 –, während in den anderen Studien entweder die Informationen zu großen Teilen nicht da sind oder aber 30 bis 60 Prozent ECOG-2-Stadium haben, also eine ganz andere Population bezüglich der Anfälligkeit.

Insofern kann ich die Aussage, dass sich bei dem Vergleich der Charakteristika da keine Unterschiede zeigen, nicht nachvollziehen. Beim deutschen Register sind zum Beispiel in den vorbehandelten Patienten zwei mit ECOG-2, und bei dreien weiß man es überhaupt nicht. Also, insofern ist es nicht nachvollziehbar. Vielleicht können Sie einmal erläutern, was denn Ihre Methodik dann war, um zu sagen, diese Charakteristika wären vergleichbar, bei diesen deutlichen Unterschieden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte darauf antworten? – Frau Fuchs, bitte schön.

Frau Dr. Fuchs (Novartis): Der Punkt Patientencharakteristika ist uns natürlich bewusst. Wir haben zunächst einmal wirklich versucht, die bestmögliche Evidenz zu generieren und diese auch darzustellen. Wenn wir uns die Patientencharakteristika in den Studien anschauen, dann haben Sie recht: Für den ECOG-Status fehlen uns Daten. Das ist insbesondere bei Cardarella der Fall; das ist auch in den NGM-Daten der Fall. Das liegt eben einfach auch in der Natur der Studie: Das sind retrospektiv erhobene Daten, die in klinischen Settings erhoben wurden. Letztlich basieren die Datenerhebungen auf dem, was ärztlich dokumentiert worden ist.

In der Phase-II-Studie war das natürlich vorgegeben; da haben wir das für alle Patienten, das ist richtig. Aber ich denke, es ist ebenfalls wichtig, in diesem Zusammenhang zu sehen, dass wir auch Patientencharakteristika haben, für die uns die vollständigen Informationen vorliegen. Da sehe ich eben tatsächlich: Es sind alles Patienten mit einer kaukasischen Ethnie. Selbst dort, wo uns Daten fehlen – das ist in den Köln-Studien leider der Fall, weil das nicht gesondert dokumentiert wurde –, ist dennoch davon auszugehen, dass es sich zum Großteil um kaukasische Patienten handelt. Das ist das eine.

Zum anderen haben wir auch die Raucher und Nichtraucher relativ gut dokumentiert. Unseres Erachtens haben wir auch da vergleichbare Werte – man muss ja immer auch sehen, dass wir jetzt über die Studien sprechen, die wir zum Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigen –; sie liegen zwischen 20 und 30 Prozent für die Nichtraucher, bei 25 bzw. 28 Prozent, um genau zu sein.

Was das Krankheitsstadium angeht, haben wir in unserer Zulassungsstudie über 90 Prozent Patienten mit Metastasen. Wir haben in den Vergleichsstudien – – In der NGM-Studie konnten wir ja so selektieren, dass wir auch gesagt haben, wir selektieren nach Zulassung, das heißt, Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, Stadium IIIb und IV. In der Cardarella-Studie waren eben in der Gesamtpopulation auch Patienten eingeschlossen, die Stadium I oder II hatten, wobei man sagen muss, für die Analyse des Gesamtüberlebens lässt sich es nicht genau differenzieren. Aber meines Erachtens kann man hier durchaus sagen, dass die Patienten im Vergleich zu denjenigen Patienten, die wir uns in der Zulassungsstudie angeschaut haben, definitiv keine besonders schlechte Prognose hatten. Von daher halten wir das durchaus für vergleichbar.

Mit der Anmerkung zum ECOG-Status – das habe ich eingangs schon gesagt – haben Sie natürlich recht; da fehlen uns Daten. Letztlich muss man aber auch berücksichtigen, dass alle Studien, die wir eingeschlossen haben, auch die Patienten therapiert haben. Selbst wenn wir natürlich nicht ganz genau wissen, welche Chemotherapeutika sie erhalten haben, wissen wir doch, dass es zumindest therapierbare Patienten gewesen sind, ihr Allgemeinzustand also eine Therapie zugelassen hat. Das muss man meines Erachtens auch noch berücksichtigen.

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

Herr Dr. Kaiser: Eine Ergänzung dazu: Mir geht es ja gar nicht darum zu sagen, es müssen 100 Prozent aller Kriterien zwischen den Studien genau identisch sein. Vielmehr habe ich Ihre Aussage im Dossier hinterfragt und hinterfrage ich auch Ihre gerade hier getroffene Aussage: Die Charakteristika sind vergleichbar. Das haben Sie jetzt zwar schon eingeschränkt, meines Erachtens aber nicht ausreichend eingeschränkt, weil Sie nämlich gesagt haben: Ja, zum ECOG-Stadium fehlen uns ein paar Daten.

Das ist so nicht richtig. Zum ECOG-Stadium fehlen Ihnen ein paar Daten, und die wenigen Daten, die Sie haben, deuten auf einen deutlichen Unterschied bezüglich des ECOG-Stadiums hin. Sie haben hier Patienten mit einem anderen ECOG-Stadium, also mit höherem Stadium, zu größeren Teilen in den Vergleichsstudien. Dass diese Patientinnen und Patienten behandelt werden konnten, ist an dieser Stelle nicht der Punkt. Vielmehr geht es darum, dass diese Patienten eine andere Prognose haben und damit die Gesamtschau der Mortalität in den Studien eben negativ beeinflussen, auch dann, wenn sie behandelt worden sind – das ist der entscheidende Punkt –, sodass es insgesamt dabei bleibt – das ist ja nicht anders, als wir das heute in der ersten Anhörung mit dem ECOG-Stadium aus dem anderen Register hatten –, dass der wesentliche Faktor – ich zitiere auch die Studie, die Sie selber im Dossier genannt haben, zur Erhebung der Faktoren für die Prognose – hier von Ihnen nicht berücksichtigt worden ist, sich zwischen den Studien unterscheidet, sofern man das beurteilen kann, und ganz wesentliche Informationen fehlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Fuchs, bitte.

Frau Dr. Fuchs (Novartis): Da möchte ich gerne noch ergänzen. Ich stimme Ihnen da wirklich zu. Sie haben natürlich recht, dass der ECOG-Status ein prognostisches Kriterium ist und dass wir hier ein Informationsdefizit vorliegen haben. Nichtsdestotrotz ist es auch noch einmal wichtig, Folgendes zu sagen: In der NGM-Studie fehlen uns für die Erstlinienpatienten bei gut 50 Prozent der Patienten die ECOG-Angaben; das ist richtig. In der zweiten Linie sind es sowieso nur fünf Patienten; das muss man ja auch einschränkend hinzufügen. Aber wir wissen nicht, welchen ECOG-Status sie haben. An dieser Stelle zu sagen, es sei anzunehmen, sie hätten alle einen ganz schlechten Status, weswegen es sowieso nicht vergleichbar sei, halte ich auch nicht für gerechtfertigt. Ich meine, man muss einfach sagen: Wir wissen es nicht. Theoretisch könnte es sein, dass sie auch gute ECOG-Stadien hatten; dann wäre wiederum die Vergleichbarkeit gegeben. Meines Erachtens müssen wir an diesem Punkt einfach damit leben, dass wir diese Informationen schlichtweg nicht haben. Aber wir haben, wie gesagt, Informationen für viele andere Kriterien, und da haben wir versucht aufzuzeigen, dass wir da durchaus eine Vergleichbarkeit sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erneute Nachfrage, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nur ein letzter Punkt dazu von mir. Es geht darum: Von einigen Patienten wissen Sie es, und von denen, wo Sie es wissen, haben Sie ein anderes Verhältnis von ECOG-2 zu ECOG-0 und 1, als Sie es in Ihren Studien haben. Das ist doch unbestritten; das sind doch Ihre Daten. Insofern wissen wir ja nicht nichts. Wir wissen zwar nicht genug, aber wir wissen nicht nichts, sondern das, was wir wissen, weist auf ein höheres ECOG-Stadium im Mittel in diesen Patientengruppen hin.

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

Frau Dr. Müller: Ich wollte gern noch einen anderen Punkt ansprechen. Ich beziehe mich ebenfalls auf therapienaive Patienten, Anwendungsgebiet 1. Im Anwendungsgebiet 2 gibt es ja kaum Patienten, mit denen man vergleichen konnte; da erübrigt sich vielleicht die Diskussion. Aber im Anwendungsgebiet 1 ist ein Problem, dass in den Studien, die Sie zum historischen Vergleich herangezogen haben, auch die UEs nicht erfasst wurden, sodass wir praktisch keine Aussage haben. Wir können keine Abwägung vornehmen, ob das, was Sie postulieren – Overall-Survival-Vorteil, Verdoppelung und Verlängerung über ein Jahr –, nicht eventuell erkauft ist.

Nun ist es ja so, dass die EMA in ihrer Zulassung aufgrund der recht dünnen Datenbasis interessanterweise ja auch auf eine andere Tumorentität rekurriert. Sie beziehen sich auf die Anwendung dieser Kombination beim Melanom und sagen trotz der Unterschiede in den Patientencharakteristika, die ja vorhanden sind, zum Beispiel beim Melanom mehr Frauen usw., dass Sie da die Safety-Daten als ausreichend sicher ansehen, die Sie aus dem Melanom gewonnen haben. Jetzt ist meine Frage an Sie als Unternehmer oder auch an die Fachgesellschaften, wie Sie das sehen, ob man Ihrer Meinung nach das Safety-Profil anhand der Daten, die beim Melanom gewonnen sind, ausreichend sicher abschätzen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen, Fachgesellschaften oder – – Alle gucken auf Herrn Wörmann.

Ich stelle nur fürs Protokoll fest: Herr Dr. Ley von Boehringer ist um 13.25 Uhr zu uns gestoßen. Seien Sie herzlich begrüßt. – Herr Wörmann, Sie hatten sich in Ihrer

Stellungnahme nicht nur mit Safety, aber auch mit Safety und hierbei mit dem Phänomen beschäftigt, dass die Rate schwerer Nebenwirkungen CTC AE Grad 3/4 mit 56 Prozent deutlich höher als in der Zulassungsstudie beim Melanom liegt, und erklären das teilweise mit Symptomen der Grunderkrankung oder als Folge vorangegangener Therapieoptionen. Aber abschließend haben Sie sich dazu ja auch noch nicht geäußert. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz grundsätzlich ist es uns viel leichter gefallen, diese Kombination bei den Patienten mit Lungenkarzinom einzusetzen, als bei einem völlig neuen Präparat, wenn wir die Datenbasis vom Melanom nicht hätten. Man kann sich zum Beispiel bei der Überwachung, die wir machen, grundsätzlich darauf einstellen, dass jeder Patient zuvor dermatologisch gesehen werden muss. Das hätten wir sonst, wenn wir nicht die große Datenbasis vom Melanom hätten, nicht gemacht. Also ganz grundsätzlich ist es für uns einfacher, mit einer solchen Datenbasis umzugehen als mit einem völlig neuen Präparat, für das wir dies nicht hätten und dann hier bei knapp 100 Patienten mit 56 Prozent oder so etwas arbeiten müssten.

Was wir gesehen haben – alles mit aller Vorsicht angesichts der kleinen Datenbasis; es sind eben wirklich nicht besonders viele Patienten –, ist der Umstand, dass durchaus auffällt, dass die Nebenwirkungen zahlenmäßig höher sind als wir das bei den Melanom-Daten in dem großen Kollektiv gesehen haben. Ganz aktuell gibt es inzwischen Daten zur adjuvanten Therapie des Melanoms mit der Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren; da scheinen die schweren Nebenwirkungen noch geringer zu sein. Insofern spricht durchaus einiges dafür, dass das mit der Grundkrankheit dieser komorbiden Patienten zu tun hat. Lungenkarzinom und Melanom ist nicht dasselbe. Das ist unsere ganz vorsichtige Interpretation; viel mehr kann ich da nicht herausziehen. Also, das Muster der Nebenwirkungen ist identisch mit dem, was wir sehen; aber es scheinen zumindest in den dokumentierten Unterlagen, die wir gesehen haben, etwas mehr schwerere Nebenwirkungen zu sein – mit aller, aller Vorsicht.

Ein Punkt, den man noch sagen sollte: Eine der großen Diskussion, die wir bei den BRAF-Inhibitoren gehabt haben, war beim Melanom diese paradoxe Signalwegsaktivierung, sodass die Patienten auf einmal diese sekundären Plattenepithelkarzinome und Keratoakanthome gesehen haben. Inzwischen wissen wir, dass dies Patienten sind, die bereits RAS-Mutationen aufgrund vorgeschädigter Haut haben, und daraus ist diese paradoxe Signalwegsübertragung gekommen. Das würde die Lungenkarzinome wahrscheinlich in dieser Art nicht treffen. Insgesamt ist die Rate von sekundären Malignomen aber wie erwartet niedrig.

Zusammenfassung: Wir haben uns ja auch in der Stellungnahme sehr vorsichtig ausgedrückt, weil uns völlig klar ist, dass die Datenbasis klein ist: Grundsätzlich als Positivum: Wir arbeiten mit einer schon bekannten Medikamentenkombination, wir müssen das Rad nicht neu erfinden. Trotzdem muss man offensichtlich dieses Kollektiv der Patienten dennoch einzeln bewerten, auch hinsichtlich der Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Dr. Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Ganz kurz nur zu der zweiten Frage. Meines Erachtens werden wir uns vielleicht in der Zukunft häufiger einmal auf solche Diskussionen einstellen müssen, dass Medikamente nicht nur für eine Entität zugelassen werden, sondern aufgrund des molekularen Status mehr oder minder eher für Patienten, die in ihrem Tumor solche

Veränderungen haben. Ich darf nur an die Mismatch-Repair-Defekte beim kolorektalen Karzinom erinnern. Das hat bei der FDA dazu geführt, dass es jetzt praktisch für Tumoren insgesamt zugelassen wurde, für solide Tumoren, die solche Defekte haben. Das ist eine Entwicklung, die sich momentan so abbildet. Dazu kann man kritisch stehen; aber ich will nur sagen, dass das momentan beim BRAF hier möglicherweise in die gleiche Richtung geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Griesinger, haben Sie noch eine Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Ich kann dem nicht viel Weiteres hinzufügen, vielleicht bis auf die Tatsachen, dass Lungenkarzinompatienten halt kränker sind als Patienten mit Melanom, keine Frage, und dass man, was ja vorher schon hinsichtlich des ECOG-Status andiskutiert worden ist, den Eindruck hat – aber es sind natürlich kleine Patientenzahlen –, dass die BRAF-mutierten Patienten insgesamt eher noch einmal kränker sind als wildtypische Patienten. Insofern sind natürlich die Daten, die jetzt generiert worden sind – auch in der Erstlinie, trotz der kleinen Patientenzahl –, mit einer Disease-Kontrollrate von knapp 80 Prozent und einer Ansprechrate von 65 Prozent, und dies schon über mehrere Linien, wie es ja auch im Dossier enthalten ist, durchaus sehr beeindruckend. Die Abbruchrate in der Studie lag bei 19 Prozent, wie jetzt zuletzt vorgestellt worden ist. Da muss man vielleicht noch einmal sagen: kleine Patientenzahl und insbesondere auch eben keine Melanom-Doktoren, sondern vielleicht häufig Pneumoonkologen, die halt mit der Kombination noch wenig Erfahrung hatten. Wir wissen ja auch, dass das, was die Evaluation der Nebenwirkung, die Bewertung der Nebenwirkung, angeht, auch ganz viel mit der Erfahrung zu tun hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Das war ja auch ein ganz wesentlicher Punkt in Ihrer Stellungnahme, worin Sie eben auch auf die Spezifika der Behandler hingewiesen hatten. – Weitere Fragen? – Herr Müller, bitte.

Herr Müller: Ich habe noch einmal eine Frage an die Fachgesellschaften. Unabhängig jetzt von der Methodik des indirekten Vergleiches, wie schätzen Sie denn die Überlebenszeiten der BRAF-mutierten Lungenkarzinompatienten ein? Gibt es Daten dazu, im Vergleich jetzt zu der einarmigen Studie mit dem neuen Medikament?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben uns die Daten angeguckt, und wir hatten es auch geschrieben: Die Daten in den Registern sind relativ heterogen. Es scheint ein relativ heterogenes Patientenkollektiv da drin zu sein, und so sehen wir auch die Daten. Wir empfinden das mit dem Vergleich als schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich hatte noch eine Frage an den Unternehmer. Sie haben hier eine einarmige Studie vorgelegt und dies damit begründet, dass es so wenige Patienten mit dieser Mutation gibt. Nun ist meine Frage: Sie haben ja immerhin in der pivotalen Studie für die Second-line 57 Patienten untersucht. Wäre da nicht doch eventuell eine vergleichende Studie möglich gewesen? Wir haben hier schon Studien bewertet, die eine Gesamtpatientenzahl hatten, die in dieser Größenordnung lag. Meine Frage, auch wenn ich nach meinen Informationen davon ausgehe, dass es nicht so ist, aber noch einmal fürs Protokoll: Oder haben Sie noch eine solche Studie geplant?

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Ja, wie Sie schon sagten, auch wir hätten gerne eine randomisierte Studie, die wir heute mit Ihnen diskutieren könnten. Die Zulassung ist aufgrund einer nicht-vergleichenden Studie erfolgt. Man sollte bedenken, wie die Studie zusammengekommen ist. Es sind weltweit 69 Studienzentren in dieser Studie beteiligt gewesen. Die gesamte Studiendauer hat vier Jahre umfasst, obwohl 69 Studienzentren beteiligt waren. Das ist sicherlich dem Umstand geschuldet, dass es eine sehr seltene Patientenpopulation ist, und auch der Tatsache, dass die Testungsrate noch gering ist. Wir hoffen, dass die Testungsrate ansteigt, zum einen, weil ja auch die Testung in den Leitlinien empfohlen ist, und zum anderen, weil auch immer mehr die Next-Generation-Sequencing-Technik eingesetzt wird. Das ist die eine Seite der Medaille. Die andere Seite der Medaille ist, dass wir jetzt hier natürlich eine Zulassung haben und dass die BRAF-Mutation als ein prädiktiver Faktor auf Therapieansprechen angesehen werden kann. Somit ist halt die Frage, inwieweit Patienten offen wären, an einer randomisierten Studie teilzunehmen. Man müsste sicherlich ein Crossover in einer randomisierten Studie zulassen, was dann aber wiederum eine Auswirkung auf die Aussagefähigkeit der Ergebnisse hätte. Aufgrund dieser Limitation planen wir aktuell nicht, eine konkrete randomisierte Studie durchzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Müller. – Also, zu dem Crossover: Wir hatten vorher zwei Anhörungen, allerdings nicht hier in diesem ganz kleinen Genotyp, bei der wir eben auch diese Crossover-Problematik hatten. Da hatten wir zwischen 60 und 70 Prozent Crossover – ich glaube, bei dem ersten 65 Prozent und beim zweiten 71 Prozent Crossover – bei ebenfalls sehr kleinen Patientengruppen. Da stellt sich dann die Frage: Okay, welche Schlussfolgerungen kannst du daraus dann am Ende noch für ziehen? – Frau Müller, bitte. – Damit habe ich wohl Gedanken gelesen. Aber sagen Sie es noch einmal, Frau Müller. Wir haben noch Zeit.

Frau Dr. Müller: Vielleicht auch noch einmal zum Crossover. Herr Hecken hat es ja schon gesagt: Wir haben das Problem bei der Onkologie ganz regelmäßig, allerdings eher bei vergleichenden Studien, bei denen sich dann eben früher auch meist ein PFS-Vorteil zeigt und dann entsprechend ein Crossover ermöglicht wird, also auf Grundlage von Ergebnissen. Aber es gibt ja auch Endpunkte, die davon sozusagen nicht so direkt betroffen sind wie das Overall Survival. Es gibt zum Beispiel Studien, in denen man trotzdem Safety-Vorteile oder Vorteile bei der Lebensqualität oder auch Vorteile beim Morbiditätsendpunkt zeigen kann. Das wollte ich nur einmal so anmerken. Das ist also nicht per se ausgeschlossen. Es gibt auch Studien, bei denen wir trotz hohen Crossover-Anteils noch einen Overall-Survival-Vorteil gesehen haben, wenn er sehr groß ist oder wenn er eben dann größer ist, wenn man das Medikament früher einsetzt; auch das ist also nicht ausgeschlossen.

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Ich würde gern noch einmal eine Stellungnahme zum Crossover äußern. Wenn wir den Crossover bei einem Medikament angucken, bei dem jeder sagt, das müsse ein CML-Patient bekommen, nämlich Glivec, so gibt es da eine Studie, die 2000 begonnen worden ist und deren Langzeitüberlebensdaten 2017 von Herrn Hochhaus immerhin im *New England Journal of Medicine* vorgestellt worden sind. Dort wurden Interferon und ARA-C gegen Glivec getestet. Der primäre Endpunkt war ein anderer gewesen, aber das Overall-Survival war bei einem Crossover von unter 70 Prozent, nämlich nur 64 Prozent, absolut identisch. Das heißt, wenn wir nur nach OS guckten und uns immer wieder darauf versteiften, dann wäre Glivec nicht zugelassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Griesinger. – Ich habe jetzt Herrn Jantschak und Frau Geier. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Meine Frage geht auch in die Richtung dessen, was Frau Müller schon angemerkt hat: Sie haben mit dem Dossier ja eine exemplarische Fallzahlplanung eingereicht und postuliert, dass im Prinzip eine randomisierte Studie sieben bis 30 Jahre rekrutieren müsste, und haben jetzt auch dargestellt, dass Sie für Ihre einarmige Studie vier Jahre rekrutieren mussten. Dazu steht ein bisschen im Gegensatz, dass im EPAR die IFCT-Studie erwähnt wird, wo innerhalb von einem Jahr alleine in Frankreich fast 200 Patienten mit der betreffenden Mutation identifiziert werden konnten. Wie passt denn das zusammen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Dazu kann ich kurz eine Bemerkung machen. Das IFCT hat sich auf die zu dem Zeitpunkt laufende Finanzierung vom französischen Gesundheitsministerium berufen, das meines Wissens ungefähr 12.000 oder 16.000 Patienten bewilligt hatte, die neun oder zehn spezielle Testungsverfahren in ihrem Tumor sozusagen bezahlt bekamen. Das war eine große Studie, die ausgerollt wurde, die sozusagen die molekulare Testung befördern sollte. Diese Studie ist aber dann irgendwann ausgelaufen. Also, zu dem Zeitpunkt war das schön möglich; aber danach geht das tatsächlich nur an Zentren, die, wie Frau Schmidt das schon gesagt hat, die NGS-Testungsmöglichkeit haben, um hier eine breitere Testung des Tumorgewebes zu liefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Geier, bitte. – Entschuldigung, Herr Griesinger!

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Ganz kurz noch zur Testrate: Wir haben ja dieses prospektive Register, das sich CRISP nennt, und da liegt die Testrate derzeit bei 30 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Frau Geier.

Frau Dr. Geier: Meine Frage zielt auch auf die Testung ab. Ich habe den Unterlagen entnommen, dass bei etwa der Hälfte der Patienten noch eine solche Bestätigungstestung gemacht wurde. Können Sie erklären, warum das nur bei der Hälfte der Patienten gemacht wurde und was es damit auf sich hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lang, bitte.

Herr Dr. Lang (Novartis): Das haben Sie richtig gesagt, genau: Die Patienten wurden zentral bestätigt, und dies war bei allen Patienten der Fall. Die Patienten wurden also auf Grundlage einer lokalen Testung in die Studie eingeschlossen. Die Zentren haben lokal den BRAF-Status bestimmt und mussten dann eine ausreichende Menge an Tumorgewebe einschicken, um eine zentrale Bestätigung zu ermöglichen. Das war nicht bei allen der Fall und erfolgreich, zum Teil läuft es auch noch. Ein möglicher Grund dafür, warum nicht alle zentral bestätigt sind, ist beispielsweise, dass das eingesendete Tumormaterial nicht den Anforderungen des jeweiligen Tests entsprochen hat. Man hat aber hier auch eine vergleichende Untersuchung angestellt und hat gesehen, dass die zentral bestätigten Patienten ja die gleichen Wirksamkeitswerte haben wie die nur lokal bestätigten.

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

Herr Dr. Kaiser: Kurze Nachfrage dazu. Das eine ist ja, dass es, wie Sie sie beschrieben haben, eine Übereinstimmung von Wirksamkeit gibt. Sie haben dann also offensichtlich Effekte oder Ergebnisselbst – es sind ja keine Effekte – zwischen zentral bestätigten und unbestätigten verglichen. Meine Frage wäre: Sind denn die zentral bestätigten oder diejenigen, die zur zentralen Bestätigung eingegangen sind, zu 100 Prozent zentral bestätigt worden, oder wie ist die Bestätigungsrate? Sind also nachträglich welche aus der Studie herausgefallen, weil die zentrale Bestätigung erfolglos war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lang, bitte.

Herr Dr. Lang (Novartis): Das müsste ich jetzt im Detail von den Werten her nachreichen. Bei der Kohorte B sind es meines Wissens zwei Patienten, die nicht zentral bestätigt werden konnten. Bei der Kohorte C, bei der Erstlinienkohorte, ist mir kein Patient von diesen 23, deren Proben eingesandt wurden und die den Kriterien für den Test entsprochen haben, bekannt, der nicht zentral bestätigt werden konnte.

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

Frau Dr. Müller: Vielleicht noch eine Nachfrage zu der französischen Studie, weil es eben von Herrn Jantschak angesprochen wurde; das wurde ja auch vom IQWiG thematisiert. Sie wurde ja wohl schon 2015 publiziert. Neben der Frage, ob es nicht vielleicht doch Patienten gegeben hätte, die geeignet wären, bezieht sich meine Frage auf Folgendes: Sie haben ja selber darauf rekurriert, dass jetzt sozusagen diese Testung, weil es eine Therapieoption gibt, eher möglich ist als früher. Sie haben ja gesagt, Sie haben nicht einfach insgesamt zu wenig Patienten für eine Studie gehabt, sondern vor allem auch zu wenig Patienten, die überhaupt getestet waren. Jetzt haben Sie diese Situation als anders beschrieben, in der jetzigen Situation.

Meine Frage noch einmal: Bei der französischen Studie waren meines Wissens 17.664 Patienten eingeschlossen. Vielleicht könnten Sie noch einmal etwas dazu sagen, wie viele Patienten da geeignet gewesen wären, welcher Anteil. Ich weiß nicht, ob Sie das parat haben. Zudem habe ich die Frage, wie das vor der jetzigen Situation mit der Testung wäre, eventuell doch noch eine vergleichende Studie aufzulegen; denn wir haben ja schon gehört, dass man in fachlicher Hinsicht beispielsweise bei der Safety nicht von einer Eins-zu-eins-Übertragung ausgehen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? Wer kann? – Frau Fuchs.

Frau Dr. Fuchs (Novartis): Zu der Frage, ob von den Patienten in der Veröffentlichung von Barlesi, von diesen über 17.000 Patienten, die da untersucht worden sind, Patienten für unsere Studie geeignet gewesen wären: Darüber haben wir uns auch Gedanken gemacht, und uns lag dazu noch einmal ein Second Report vor, also eine interne Analyse. Letztlich ist es leider so, dass wir ein Problem mit der Stadieneinteilung hatten; sie war nämlich nicht nachvollziehbar. Also, wir konnten nicht ermitteln, wie viele Patienten tatsächlich ein fortgeschrittenes BRAF-V600-positives NSCLC hatten und welche Outcomes, welches PFS und OS unter Chemotherapie eben dann bei dieser Population zu erwarten gewesen wären. Aus den Unterlagen, die wir zur Verfügung hatten, eben einerseits die von Ihnen zitierte

Publikation und andererseits diese zusätzliche Auswertung, war es uns leider nicht möglich, weitere Schlüsse zu ziehen. Letztlich geht aus dieser Zusatzauswertung, die uns vorliegt, hervor, dass das OS bei Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation irgendwo bei 15 Monaten liegt, wenn man diejenigen Patienten ausschließt, die eben mit einer zielgerichteten BRAF-Therapie behandelt worden sind.

Aber man muss auch sagen, dass wir überhaupt keine Vorstellung davon haben, wie die Stadieneinteilung bei diesen Patienten ist. Wir können nur sagen, dass über alle Patienten, die mit einer BRAF-Mutation positiv getestet waren, etwa 50 Prozent Metastasen hatten. Das waren die einzigen Informationen, die wir dann hatten. Da lässt sich schwer eine Abschätzung vornehmen. Deswegen haben wir das auch nicht explizit im Dossier in den historischen Vergleich aufgenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das bezieht sich jetzt auf die Kritik des IQWiG, dass Sie praktisch diese Studie nicht herangezogen haben, womit es ja relativ viele Vergleichspatienten gegeben hätte. Das ist der eine Punkt. Das haben Sie jetzt begründet: Das Stadium war nicht sicher nachweisbar, und das mediane Overall Survival ist da ja auch deutlich kürzer als in Ihrer einarmigen Studie.

Die zweite Frage war eben aber vor dem Hintergrund, dass es da ja doch einen erklecklichen Anteil von Patienten gab, die BRAF-mutiert waren, und jetzt – bitte korrigieren Sie mich, wenn das falsch ist – doch eher eine Testung möglich wäre, es also jetzt nicht mehr die Situation ist, dass man wenige Patienten hat, die überhaupt getestet werden. Ich stelle also noch einmal die Frage, warum jetzt keine vergleichende Studie möglich ist, unter den jetzigen Voraussetzungen. Ich habe das immer noch nicht ganz verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich gebe das Wort natürlich zuerst dem pU; aber Herr Wörmann hat sich auch gemeldet. Möchte der pU? – Ja, bitte schön, Frau Schmidt.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): In der Tat hoffen wir, dass durch die neuen Testungsmethoden die Testungsrate steigt. Davon unbenommen ist weiterhin, dass wir hier von einem Prozent aller nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome sprechen. Das heißt, dadurch wird die Patientenpopulation an sich nicht größer. Natürlich könnte theoretisch eine Studie möglich sein, die aber eine gewisse Laufzeit hat und in deren Rahmen wir auf jeden Fall ein Crossover anbieten müssen. Ich denke, das sind einfach die beiden Punkte. Wir müssen ein Crossover anbieten, um die Akzeptanz bei Patienten zu erhöhen. BRAF ist ein prädiktiver Faktor für das Therapieansprechen. Wir haben hier einen molekularen Wirkmechanismus, der wirkt und sich in Überlebensvorteilen in diesem Vergleich hier niederschlägt. Wie gesagt, aus den Limitationen heraus, dass wir eine kleine Patientenpopulation haben und Crossover anbieten müssten, was die Interpretation der Ergebnisse limitiert, planen wir im Moment keine randomisierte Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Wörmann und Herr Eberhardt; dann ist Herr Köhler als Fragesteller an der Reihe.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir würden eine solche Studie sehr begrüßen, müssen allerdings kritisch sagen, dass sie zum jetzigen Zeitpunkt nach PD-L1-Expression über 50 Prozent stratifiziert werden müsste, die wir fairerweise gegen Pembrolizumab vergleichen

müssten, um sie nicht in den Chemoarm mit mehr Nebenwirkungen hineinzubringen. Wir hätten dann eine zweite Gruppe von etwa 70 bis 75 Prozent der Patienten, die in diese Studie hineinkommen würden, gegen Chemotherapie; das macht es noch einmal ein bisschen komplizierter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das ist richtig. – Herr Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Nur ganz kurz zur Ergänzung: Zum Beispiel haben wir am Westdeutschen Tumorzentrum, einem großen Comprehensive Cancer Center, im Jahr 2015 noch keine Testung für BRAF gemacht. Das ist erst durch die NGS-Analysen praktisch im letzten Jahr gekommen. Ich glaube, dass das an vielen Zentren in Deutschland auch zu dem Zeitpunkt so der Fall gewesen ist. Zu dem Zeitpunkt gab es also in Deutschland definitiv nicht die Möglichkeit. Auch jetzt – darauf hat Herr Griesinger gerade hingewiesen – war es in der CRISP-Analyse so, dass nur 30 Prozent der Patienten überhaupt getestet wurden. Außerdem kommt noch die Schwierigkeit hinzu, dass es unterschiedliche BRAF-Mutationen gibt. Das heißt, BRAF-Mutation ist nicht gleich BRAF-Mutation. Man muss die V600E-Mutation haben. Das verringert das noch einmal etwas, sodass dies, wenn man es pragmatisch sieht, durchaus schwierig würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Köhler, Herr Rieks und Frau Geier. – Herr Köhler, bitte.

Herr Köhler: In früheren Beratungen hörten wir, dass die Testung teilweise schwierig und nicht standardisiert sei, sie teilweise nur kommerziell durchgeführt werde und, wie Sie jetzt richtig sagten, die Testungsraten sehr gering seien. Da hat es jetzt wohl einen Anstieg gegeben. Aber die Frage, die sich aus Beratungen ergeben hat, war ja auch: Warum wird nur einmal getestet? Findet die Testung in einem definierten Gebiet im Primärtumor statt, oder findet sie auch im Krankheitsverlauf in auftretenden Metastasen oder Zweittumoren statt? Wird sie dort bestätigt, oder gibt es da andere Mutationen? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Als Erster hatte sich zur Beantwortung Herr Griesinger gemeldet, dann Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Erstens haben wir in Deutschland ja nach wie vor beim Lungenkarzinom im Gegensatz zum Mammakarzinom keine Reflextestung. Das heißt, nur Patienten in der metastasierten Situation werden getestet, weil es nur für diese Patienten eine therapeutische Konsequenz hat. Das Zweite ist, das die Testung trotz der Tatsache, dass seit 2009 molekular zielgerichtete Medikamente zugelassen sind, nach wie vor im stationären Bereich nicht erstattet wird. 95 Prozent der Patienten mit Lungenkarzinom werden aber im stationären Bereich diagnostiziert. Daher ergeben sich durch den Wechsel der Patienten in andere Sektoren Brüche im Behandlungspfad und im Diagnostikpfad, die dazu führen, dass eben zu wenige Patienten getestet werden. Auch in 2017, also acht Jahre nach Zulassung von EGF-Rezeptor-TKIs, werden sicherlich nicht mehr als 70 Prozent der Patienten getestet.

Was die Qualität angeht, kann man ganz klar sagen: Wir haben in Deutschland ringzertifizierte, extrem gut organisierte Pathologen, sodass das eigentlich nicht das Problem ist. Einen neuen Test bekommen Sie innerhalb kürzester Zeit sozusagen auf die Straße.

Der dritte Punkt, die Frage der sequenziellen Testung: In der Regel sind die molekularen Veränderungen, um die es jetzt hier geht, stabil. Es gibt wohl – das ist ja bei Osimertinib sicherlich diskutiert worden – Resistenzmutationen, sodass es in diesen Situationen sinnvoll ist, sequenziell zu testen. In der Regel reicht es aber aus, wenn man in der metastasierten Situation am Primärmaterial oder auch an einer Metastase testet. Die Tumorheterogenität ist zumindest für die wesentlichen Treibermutationen mit großer Wahrscheinlichkeit zu vernachlässigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage, Herr Köhler.

Herr Köhler: Letztere Aussage ist wahrscheinlich noch nicht evidenzbasiert?

Herr Prof. Dr. Giesinger (AIO): Es gibt keine ganz systematischen Daten dazu. In der Resistenztestung gibt es systematische Daten. Da gibt es sehr wohl unterschiedliche Resistenzmechanismen in unterschiedlichen Metastasen. Aber es ist nicht bekannt, dass man bei einem EGF-Rezeptor-mutierten oder ALK-mutierten Tumor Metastasten oder Tumormanifestationen finden würde, die negativ wären, und andere, die positiv wären. Dies ist aber zugegebenermaßen nicht an riesigen Patientenzahlen untersucht worden.

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

Herr Rieks: Ich habe noch zwei Fragen zu einem unterschiedlichen Themengebiet. Die erste Frage bezieht sich erneut auf die nachgereichten Daten. Zum neuen Datenschnitt berichten Sie keine Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen. Da ist die Frage, ob Sie dazu vielleicht noch etwas sagen könnten.

Die zweite Frage bezieht sich auf die Auswertung zu dem NGM-Register. Da werden für die Ergebnisse zu PFS und OS die jeweiligen Patientenpopulationen unterschiedlich definiert, also unterschiedliche Patienten herangezogen. Da stelle ich noch einmal die Frage, warum da dieses Vorgehen und nicht eine einheitliche Population gewählt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu? – Vielleicht zur Überbrückung: Herr Wörmann, ich hatte Sie eben vergessen. Sie können vielleicht etwas sagen. In der Zeit können wir überlegen. – Ach, Frau Fuchs. – Wir lassen jetzt Herrn Wörmann zuerst einmal sprechen; dann können Sie noch einmal in Ruhe überlegen. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Noch einmal zur Frage des Kollegen von der Patientenvertretung, zu dem Punkt, den Sie machen: Zurzeit haben wir gesagt, in der Versorgung testen wir im Rezidiv das, was prädiktiv für die nächste Therapie wäre, und das wäre eben eine T790M-Mutation bei den EGFR-mutierten oder bei chronisch-myeloischer Leukämie, wenn wir so etwas wie Ponatinib einsetzen würden. Der Rest ist Forschung. Das dürfen Sie gerne im Rahmen einer Erprobungsrichtlinie mit bezahlen; aber das ist bisher nicht vorgesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Köhler, Portemonnaie aufmachen, ja? – So, Frau Fuchs.

Frau Dr. Fuchs (Novartis): Zuerst zu der Frage – jetzt weiß ich gar nicht mehr, ob es die erste oder die zweite war – in Bezug auf das Register. Die Entscheidung, warum wir

unterschiedliche Patientenpopulationen für OS und PFS herangezogen haben, ist letztlich den kleinen Fallzahlen geschuldet. Unsere Überlegung war, dass wir für OS auf jeden Fall diejenigen Patienten in der Analyse herausnehmen müssen, die im Therapieverlauf eine zielgerichtete Therapie erhalten haben, und solche Patienten gab es in diesem Register – das waren auch nicht wenige –, die eben hauptsächlich Dabrafenib erhalten haben. Deswegen haben wir sie für die OS-Analyse herausgenommen. Beim PFS, wo es ja um das Ansprechen auf die zVT ging, haben wir sie darin belassen, einfach, um die Datenbasis ein bisschen zu erweitern. – Die Frage zu den Nebenwirkungen würde mein Kollege beantworten.

Herr Dr. Lang (Novartis): Zu den Nebenwirkungen: Wenn es um Kohorte C geht, so gab es ja im April dieses Jahres einen neuen Datenschnitt; zur Kohorte B war der letzte Datenschnitt im August letzten Jahres. Grundsätzlich gibt es da keine starken Veränderungen im Nebenwirkungsprofil. Das ist ein Profil, das, wie vorhin schon diskutiert wurde, in der Verteilung der einzelnen Nebenwirkungen denen des Melanoms entspricht; so würde ich es jetzt einmal sagen. Man sieht zwischen Kohorte B und Kohorte C teilweise Unterschiede, die auch in den Vorbehandlungen begründet sein können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser zu der zuvor gemachten Äußerung.

Herr Dr. Kaiser: Ich komme vielleicht einmal zu dem Letzten. Das, was Sie da äußern, sagt natürlich überhaupt nichts darüber aus, was zwischen den zwei Datenschnitten passiert ist. Das war ja die Frage: Warum haben Sie die Daten zum zweiten Datenschnitt nicht vorgelegt? Dass Sie jetzt sagen, da gebe es keinen großen Unterschied zwischen der einen und der anderen Kohorte, hilft nicht so viel, sondern es geht ja um Folgendes: Was ist jetzt mit dem neuen Datenschnitt an aktualisierten Daten vorhanden, warum sind sie in der Stellungnahme nicht dabei? Das war ja der Punkt, der eben gemacht wurde.

Ich wollte eigentlich nur zu dem anderen Punkt Stellung nehmen, nämlich zu den unterschiedlichen Kohorten, was PFS und OS angeht. Das ist natürlich ein großes Problem. Wenn Sie natürlich genau solche Patienten herausrechnen, die überhaupt so lange überleben können, dass sie eine spätere Therapie bekommen, dann verzerren Sie natürlich die Vergleichsgruppe künstlich in Richtung eines kürzeren Überlebens. Sie nehmen ganz gezielt Patienten heraus, die eine spätere Therapielinie bekommen. Eine spätere Therapielinie kann nur jemand bekommen, der die erste Therapielinie überlebt hat. Das ist eine ganz klare Verzerrung, die Sie da bewirken und die natürlich auch Ihren Effekt deutlich überschätzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Fuchs bitte.

Frau Dr. Fuchs (Novartis): Die Patienten, die wir herausgenommen haben, waren eben tatsächlich diejenigen, die dann meistens in zweiter Linie Dabrafenib erhalten haben. Es ist natürlich klar, wenn wir sie – es waren vier Patienten – für die OS-Analyse darin belassen hätten, wäre es jetzt möglich, dass wir den Effekt überschätzen, weil sie eben eine zielgerichtete Therapie erhalten und auf diese auch ansprechen. Letztlich geht es ja um das Überleben unter Chemotherapie und nicht ums Überleben unter Chemotherapie plus zielgerichteter Therapie. Deswegen war die Entscheidung, dass wir sie für diese Analyse herausnehmen.

Wir haben aber auch in den Daten alle Patienten untersucht – es waren ja insgesamt 44 Patienten –; da sind ja auch noch einmal alle drin, auch die, die eine zielgerichtete Therapie erhalten haben. Aus diesen Daten hat sich nun nicht ergeben, dass wir ein maßgeblich längeres Überleben in der Gesamtpopulation gehabt hätten. Unser Anliegen war es in dem Fall einfach nur, bei den Überlegungen, die wir da angestellt haben, so nah wie möglich an die zVT heranzukommen.

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

Frau Dr. Geier: Eine letzte Frage zum Mutationsstatus. Sie beziehen ja Ihre Daten auf den BRAF-V600E-Status, soweit ich das entnommen habe. Jetzt ist die Zulassung ja für den BRAF-V600, also nicht nur für das Exon 15, sondern für beide oder für die gesamte Gruppe. Gibt es einen Grund, warum Sie sich nur auf diese Population beziehen, und macht [begründet] das einen klinischen Unterschied?

Herr Dr. Lang (Novartis): Es ist genau richtig, wie Sie sagten: Die Zulassungsstudie war mit V600E-Patienten, und das war auch in der Diskussion, die während des Zulassungsprozesses mit der EMA geführt wurde. Da muss ich vielleicht kurz ausholen, wie die Signalweiterleitung ist. Physiologischerweise erfolgt die Signalweiterleitung nach RAS über einen Dimer von RAF. Bei einer V600-Mutation, die im Exon 15 vorkommt, erfolgt in diesem Falle eine konstitutive Aktivierung eines Monomers. Diese Monomerweiterleitung wird durch Dabrafenib unterbrochen. Dabrafenib ist also bei der Monomer-gerichteten Weiterleitung wirksam und nicht bei einer Dimer-gerichteten Weiterleitung.

Die anderen Punktmutationen, zum Beispiel V600E, V600K, haben den identischen Signalweg wie beim Monomer, und in vitro ist auch eine Hemmung von Dabrafenib zum Beispiel der V600E-Kinase gezeigt. Zudem gibt es Untersuchungen aus dem Melanom. Da wurden auch V600E und V600K untersucht: Die Kombination ist auch bei V600K wirksam. Deswegen hat sich die EMA dann auch dazu entschlossen, die Zulassung unabhängig von der einzelnen Art der Punktmutation auszusprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller und Herr Jantschak. – Ach so, Herr Wörmann. – Ganz entspannt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Da sind wir restriktiver. Die Daten sind für V600E, das entspricht unseren Empfehlungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte eigentlich die gleiche Frage stellen, die Frau Geier gestellt hat. Das ist ja jetzt umfassend beantwortet worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Frage an Herrn Wörmann. Mit der Stellungnahme der DGHO und mit den jetzigen Ausführungen haben Sie Pembrolizumab als weitere zVT mit in die Diskussion gebracht. Bloß wird, bezogen auf die aktuelle Onkopedia-Leitlinie, bei den Patienten, die BRAF-positiv sind, eine Chemotherapie oder die Teilnahme an einer klinischen Studie empfohlen. Also müsste man doch eigentlich nicht diskutieren, ob man Pembrolizumab hinzunehmen sollte, sondern vielmehr, ob man Nivolumab herausstreichen

sollte. Nimmt man also bei den Patienten tatsächlich Immuntherapien? Man muss ja auch über die Mutationslast nachdenken. Meine Frage lautet also: Ist die Immuntherapie hier eine adäquate zVT?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Punkt, den Sie machen, ist richtig. Ich glaube, dass wir den Algorithmus noch etwas differenzierter machen müssen. Das Problem ist, dass wir wirklich ganz, ganz kleine Gruppen bekommen und es keine großen Daten mit BRAF-600E-Mutation und Pembrolizumab gibt. Wir wissen aber inzwischen, dass es Patienten gibt, die in dieser Gruppe mehr als 50 Prozent PD-L1-Expression haben. Dann ist die sicherere Datenbasis trotzdem die Immuntherapie. Also, wir werden uns anpassen müssen, um diese Gruppe noch ein bisschen zu berücksichtigen. Wir haben aber in der Gruppe keine eigenen Daten. Wir gehen davon aus, dass in der Gruppe in der Zulassungsstudie für Pembrolizumab als Erstlinientherapie solche Patienten potenziell eingeschlossen waren; wir kennen aber keine Subgruppenanalyse. Da die Wirksamkeit für Pembrolizumab für diese Patienten höher ist und die Nebenwirkungen deutlich geringer sind als unter cisplatinhaltiger Therapie, halten wir es für richtig, den Patienten die Chance zu geben, davon zu profitieren.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): In der Regel widerspreche ich Herrn Wörmann ja nicht; aber ich muss es vielleicht noch ein bisschen differenzierter sagen. Die PD-L1-Expression ist sicherlich ein Marker, der eine gewisse Prädiktion erlaubt und der natürlich auch zulassungsrelevant ist. Es sind Daten bei c-Met-Exon-14-Skipping-mutierten Patienten vorgestellt worden, wonach hoch PD-L1-exprimierende Patienten, obwohl sie eigentlich auf eine Immuncheckpoint-Inhibition ansprechen müssten, in gar keiner Weise angesprochen haben. Daher ist es im Gegensatz zum Melanom, bei dem die Immuntherapie bei BRAF-mutierten oder bei BRAF-wildtypischen Patienten ähnlich gut wirkt, bei den Lungenkarzinompatienten nicht ganz klar. In der Pembro-Studie sind nur EGFR- und ALK-mutierte Patienten ausgeschlossen worden, sodass prinzipiell dort auch BRAF-mutierte Patienten eingeschlossen sein könnten. Wir haben aber keine Subgruppenanalyse für die BRAF-mutierten Patienten. Insofern wissen wir formell nicht, ob BRAF-mutierte Patienten auf eine Pembro- oder eine ähnliche Therapie ansprechen, und wir wissen auch nichts über die PD-L1-Expression.

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

Frau Dr. Müller: Da hätte ich jetzt doch noch einmal eine kleine Rückfrage. Es ist ja so: Wenn wir irgendwie neue, kleine Subgruppen mit bestimmten Mutationen angucken, früher aber eine Gesamtgruppe angeguckt haben, dann wird es ja der Regelfall sein, dass wir dafür keine Daten haben. Halten Sie es von dem Angriffspunkt her, also von der BRAF-Mutation, und vom Angriffspunkt einer Immuntherapie her für irgendwie medizinisch plausibel, dass sich da eine andere Wirksamkeit oder Sicherheit zeigen könnte – mir als Laien wäre das erst einmal nicht so plausibel –, auch wenn man keine Daten hat? Es gibt ja diverse Mutationen, wozu wir keine Daten haben.

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Wir wissen, dass zum Beispiel EGF-Rezeptor-mutierte Patienten und auch ALK-positive Patienten hohe PD-L1-Expression haben können und dennoch nicht profitieren. Das ist vermutlich konstitutiv hochreguliert, hat aber hier

offensichtlich keine biologische Relevanz. Bei EGF-Rezeptor-mutierten Patienten ist jetzt herausgefunden worden, dass sie sozusagen noch einen Silencer exprimieren, CD73. Wenn man den inhibiert, dann sprechen sie plötzlich auf Immuntherapie an. Es ist also etwas komplexer, und wie genau die mutierten Patienten auf die Immuntherapie ansprechen, ist momentan noch nicht ganz klar. Es scheint nicht so einfach zu sein wie bei den Melanomen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Ich mache immer ganz gerne provokative Bemerkungen: Wenn wir wüssten, wie die Immuntherapie mit PD-1-Antikörpern wirkt, dann würde es dafür einen Nobelpreis geben. Wir wissen es noch nicht. Es wirkt, vor allen Dingen bei den Hochexprimierern in der First-Line, aber wie genau der Mechanismus ist, kann Ihnen momentan kein Experte sagen. Wir kennen sie relativ gut, aber sie können es uns auch nicht erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Nachfrage: Wen kennen Sie gut, die Mutation oder die Experten? Ich dachte, Sie wären die Experten.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Ja, die internationalen Experten, die uns erzählen wollen, wie PD-L1 wirkt, aber sie wissen es auch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so, okay, wie es geht. Jetzt habe ich es verstanden, ja, ist klar. Okay, danke. – Weitere Fragen? – Keine. – Frau Schmidt, wenn Sie bitte noch einmal zusammenfassen würden, was aus Ihrer Sicht relevant ist.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Vielen Dank für die Diskussion. Ich möchte gern kurz zusammenfassen: Aufgrund des molekularen Wirkmechanismus von Dabrafenib und Trametinib liegt uns hier eine zielgerichtete Therapie vor, deren patientenrelevanter Zusatznutzen bereits beim BRAF-mutierten malignen Melanom gezeigt werden konnte. Aktuell diskutieren wir hier die BRAF-mutierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome, eine sehr kleine Patientenpopulation, für die eine nicht-vergleichende Studie vorliegt. Trotz der kleinen Patientenzahlen ist aufgrund der Stärke der beobachteten Effekte und der über alle Studien einheitlichen Effektrichtung aus unserer Sicht trotzdem die Ableitung eines Zusatznutzens möglich. Wir kennen keine Studie, weder bei BRAF-mutierten Patienten noch bei Wildtyp-Patienten, die ein Überleben von mehr als zwei Jahren zeigt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an Sie alle, ganz herzlichen Dank für die spannende Diskussion jetzt in der letzten Stunde. Wir werden das, was hier vorgetragen worden ist, selbstverständlich zu würdigen haben und in unsere Entscheidung einbeziehen. – Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 14.06 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2016-B-204 Dabrafenib / Trametinib

Auftrag von:	Abt. AM
bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	05.01.2017

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

Inhalt

Systematische Recherche: 10

Indikation: 2

G-BA Beschlüsse 13

Cochrane Reviews 17

Systematische Reviews 20

Leitlinien 112

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren 167

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 168

Literatur 170

Anlage 176

Indikation:

zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC).

Gemeinsamer Bundesausschuss

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Dabrafenib / Trametinib [zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms]	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	*Strahlentherapie*
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	**Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:** • Nintedanib: Beschluss vom 18. Juni 2015 • Afatinib (Neubewertung nach Fristablauf): Beschluss vom 5. November 2015 • Ceritinib: Beschluss vom 17. Dezember 2015 • Nivolumab: Beschluss vom 4. Februar 2016 • Crizotinib (neues AWG): Beschluss vom 16. Juni 2016 • Ramucirumab (neues AWG): Beschluss vom 1. September 2016 • Necitumumab: Beschluss vom 15. September 2016 • Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016 • Nivolumab (neues AWG): Beschluss vom 20. Oktober 2016 • Afatinib (neues AWG): Beschluss vom 20. Oktober 2016 • Crizotinib: Beschluss vom 15. Dezember 2016 • Pembrolizumab: Beschluss vom 2. Februar 2017 **Richtlinien:** Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 8. Juni 2016): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Dabrafenib / Trametinib [zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms]	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
	Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind: • Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dabrafenib / Trametinib L01XE23 / L01XE25 (Mekinist® / Tafinlar®)	<u>Geplantes Anwendungsgebiet 1:</u> Dabrafenib ist angezeigt in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit einer BRAF-V600-Mutation, die mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind. <u>Geplantes Anwendungsgebiet 2:</u> Dabrafenib ist angezeigt in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit einer BRAF-V600-Mutation.
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 nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden. (Cisplatin Teva® 1 mg / ml Konzentrat; Mai 2016)
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. Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. (Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat; Februar 2016)
Etoposid L01CB01 (generisch)	Etoposid ist in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Behandlung folgender bösartiger Neubildungen angezeigt: Palliative Therapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (Etopophos® 100 mg/1000 mg; September 2015)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Gemcitabin L01BC05 (generisch)	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden. (Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Konzentrat; März 2015)
Ifosfamid L01AA06 (Holoxan®)	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren. (Holoxan®; Januar 2015)
Mitomycin L01DC03 (generisch)	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 […]. (Mitomycin Teva® 1 mg/ml; Februar 2016)
Paclitaxel L01CD01 (generisch)	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen. (Paclitaxel-GRY® 6 mg/ml Konzentrat; März 2016)
Paclitaxel Nanopartikel L01CD01 Abraxane®	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist. (Abraxane® 5 mg/ml; November 2016)
Pemetrexed L01BA04 (Alimta®)	Alimta ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. Alimta in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. Alimta in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. (Alimta®; Februar 2016)
Vindesin L01CA03 (Eldesine®)	Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV). (Eldesine®; Januar 2014)
Vinorelbin	Behandlung:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
L01CA04 (generisch)	des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4). (Vinorelbin onkovis 10 mg/ml Konzentrat; Juli 2014)
Proteinkinase-Inhibitoren:	
Afatinib L01XE13 (Giotrif®)	GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, non-small cell lung cancer) mit aktivierenden EGFR-Mutationen; lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet (siehe Abschnitt 5.1). (Giotrif®; November 2016)
Erlotinib L01XE03 (Tarceva®)	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC): Tarceva ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. Tarceva ist auch für eine Wechsel-Erhaltungstherapie (switch maintenance treatment) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und unverändertem Krankheitszustand nach *First-Line*-Chemotherapie angezeigt. Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden (siehe Abschnitt 5.1). (Tarceva®; November 2016)
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 (siehe Abschnitt 4.4). (Iressa® 250 mg; September 2016)
Osimertinib L01XE35 (Tagrisso®)	TAGRISSO ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR). (Tagrisso®; November 2016)
Ceritinib L01XE28 (Zykadia®)	Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden. (Zykadia®; September 2016)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Crizotinib L01XE16 (Xalkori®)	Xalkori wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). Xalkori wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). Xalkori wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). (Xalkori®; November 2016)
Nintedanib L01XE31 (Vargatef®)	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. (Vargatef®; November 2016)
Antikörper:	
Bevacizumab L01XC07 (Avastin®)	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren, angewendet. (Avastin®; September 2016)
Necitumumab L01XC22 (Portrazza®)	Portrazza ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben. (Portrazza®; November 2016)
Nivolumab L01XC17 (Opdivo®)	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) Opdivo ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. (Opdivo®; November 2016)
Pembrolizumab L01XC18 (Keytruda®)	Keytruda ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Keytruda bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben. (Keytruda®; August 2016)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Ramucirumab L01XC21 Cyramza®	Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. (Cyramza®; Januar 2016)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation *nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 06.12.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 976 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 59 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 Associatlon 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 gudeline
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 Kresgesellschaft
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
EGFR M+	EGFR-positiv (Vorliegen einer Mutatation)
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

G-BA Beschlüsse

G-BA, 2015 [18]. 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	GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen. 1) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** − Gefitinib oder Erlotinib *oder* − Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus *oder* − Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel- Richtlinie) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed:** a) PatientengruppemitEGFR-MutationDel19: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. b) PatientengruppemitEGFR-MutationL858R: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. 2) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** − Gefitinib oder Erlotinib *oder* − alternativ zu den unter 1) angegebenen platinbasierten Kombinationsbehandlungen: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. 3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** − Gefitinib oder Erlotinib *oder* − Docetaxel oder Pemetrexed **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

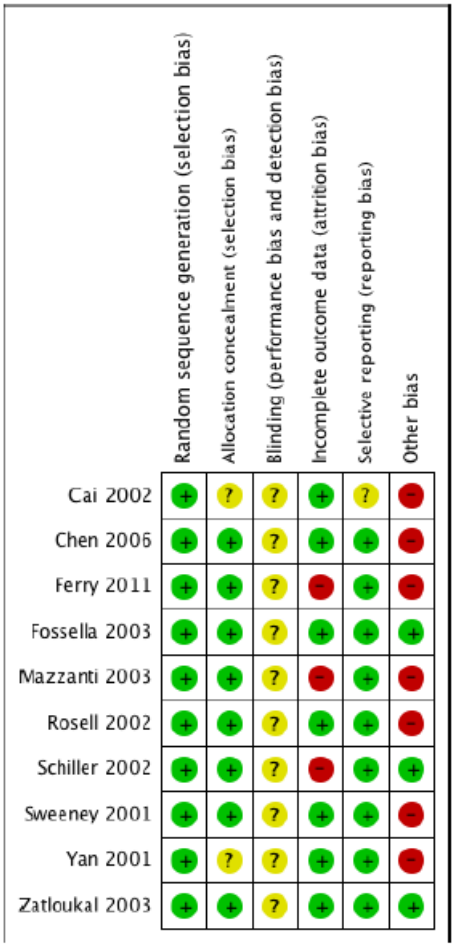
	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2015 [19]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib	**Zugelassenes Anwendungsgebiet [laut Zulassung vom 6.05.2015]:** Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden. 1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Docetaxel oder Pemetrexed **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. 2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Best-Supportive-Care **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive- Care:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2016 [16]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet)	**Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23.11.2015):** XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische- Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC). **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2: − Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus *oder* − Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel- Richtlinie) Patienten mit ECOG-Performance-Status 2: − alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed *oder* Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed:** Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA 2016 [17]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib	**Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Februar 2016):** TAGRISSO ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fort geschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR). 1) PatientennachVorbehandlungmiteinemEGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** a) eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel- Richtlinie) *oder gegebenenfalls* Best-Supportive-Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie. b) für Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt: Best-Supportive-Care **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2014 [15]. 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	**Teil A:** Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind: […] Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie 1. Hinweise zur Anwendung von Carboplatin gemäß § 30 Abs. 1 a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCL) - Kombinationstherapie b) Behandlungsziel: palliativ c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCL) -Kombinationstherapie zugelassen: − Cisplatin − Docetaxel − Erlotinib − Etoposid − Gemcitabin − Ifosfamid − Mitomycin − Paclitaxel − Pemetrexed − Vindesin

	− Vinorelbin d) Spezielle Patientengruppe: Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten: − Patienten, für die zugelassene Behandlungen in Frage kommen − Monotherapie […]

de Castria TB et al., 2013 [10]. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer	**1. Fragestellung** 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.
	2. Methodik **Population:** people with advanced NSCLC **Interventionen und Komparatoren:** regimens with cisplatin or carboplatin in combination with a third-generation drug (i.e. docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine or irinotecan) • 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. We included trials comparing these compounds for any number of cycles or treatment schedules. **Endpunkte:** <u>Primär</u>: • Overall survival • One-year survival rate • QoL • Drug toxicities (according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria v2.0) <u>Sekundär</u>: 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:** Cochrane risk of bias' tool

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%).

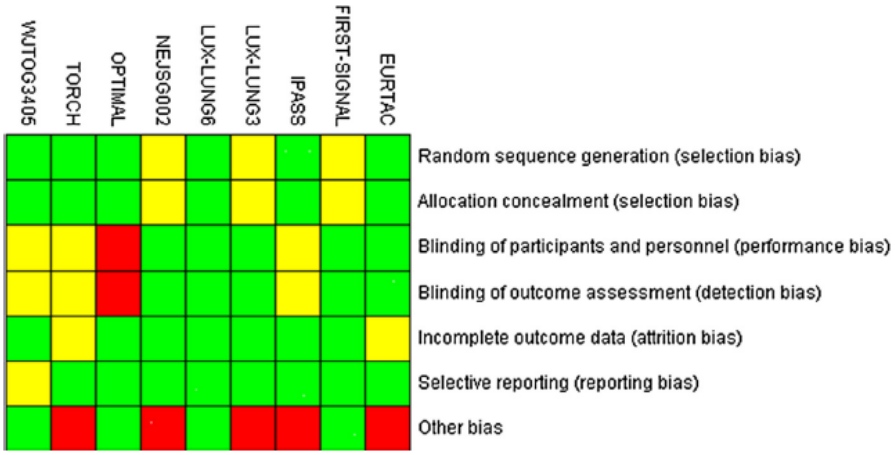
ORR: Cisplatin had higher response rates when we performed an overall analysis (RR 0.88; 95% CI 0.79 to 0.99, I^2 = 3%), but trials using paclitaxel or gemcitabine plus a platin in both arms had equivalent response rates (paclitaxel: RR 0.89; 95% CI 0.74 to 1.07, I^2 = 0%; gemcitabine: RR 0.92; 95% CI 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, I2 = 53%) and carboplatin caused more thrombocytopenia (RR 2.00; 95% CI 1.37 to 2.91, I2 = 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, I2 = 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, I2 = 0%) or renal toxicity (RR 0.52; 95% CI 0.19 to 1.45, I^2 = 3%).

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

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

Systematische Reviews

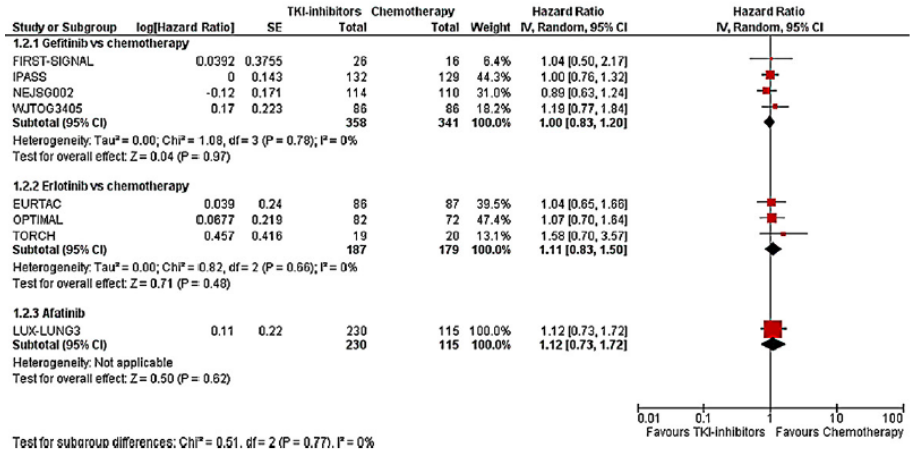
Haspinger ER et al., 2015 [21]. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematicreview and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs)versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFRmutations	1. Fragestellung Three EGFR tyrosine kinase inhibitors have been compared to standard chemotherapy as up-front treatment in patients with advanced EGFR-positive NSCLC. We performed a systematic review and meta-analysis using indirect comparisons to estimate the risk/benefit associated with each drug.
	2. Methodik **Population:** patients of any age and race, with histologicallyproven NSCLC harboring an activating EGFR-mutation **Intervention/Komparator**: First line EGFR-TKI compared with standard chemother-apy (platinum-based doublet, at any dosage or number ofcycles), generally considered of similar clinical efficacy **Endpunkte**: Primary: PFS; Secondary: PFS in exon 19 deletion, PFSin L858R mutation, OS, ORR (complete and/or partialand/or stable assessed using RECIST criteria) and treat-ment related toxic events assessed with the NCI CT Criteria **Suchzeitraum**: PubMed, Cancer-Lit, Embase-databases and Cochrane-Library were searched for RCTs up to June 2014 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 9 RCTs which involved globally 1774 EGFR-mutated patients **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane risk of bias tool
	3. Ergebnisdarstellung Qualität der Studien:  **Study characteristics**

Trial	Primary end-point	TKI	Chemotherapy	Patients (TKI/CT)	EGFR + patients (%)	Asiatic patients (%)	Crossover (%)[a]
IPASS Mok, 2009	Progression-free survival	Gefitinib	Carboplatin + paclitaxel	1.217 (609/608)	21.4	99.8	39.5
WJTOG3405 Mitsudomi, 2010	Progression-free survival	Gefitinib	Cisplatin + paclitaxel	177 (88/89)	100	100	59.3
NEJ002 Maemondo, 2010	Progression-free survival	Gefitinib	Carboplatin + paclitaxel	228 (114/114)	100	100	94.6
First-SIGNAL Han, 2012	Overall survival	Gefitinib	Cisplatin + gemcitabine	309 (159/150)	13.6	100	75.0
TORCH Gridelli, 2012	Overall survival	Erlotinib	Cisplatin + gemcitabine	760 (380/380)	5.1	0	60.9
OPTIMAL Zhou, 2011	Progression-free survival	Erlotinib	Carboplatin + gemcitabine	154 (82/72)	100	100	NA
EURTAC Rosell, 2011	Progression-free survival	Erlotinib	Cisplatin/carboplatin + docetaxel/gemcitabine	173 (86/87)	100	0	76.0
LUX-Lung 3 Sequist, 2012	Progression-free survival	Afatinib	Cisplatin + pemetrexed	345 (230/115)	100	100	75.0
LUX-Lung 6 Wu, 2013	Progression-free survival	Afatinib	Cisplatin + gemcitabine	364 (242/122)	100	100	56.0

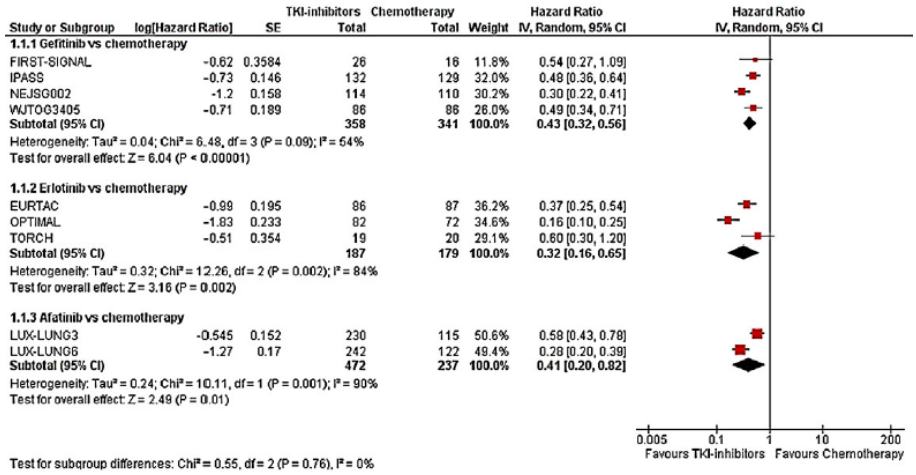
[a] Patients who have been treated with crossover from chemotherapy to TKI in second-line.

Direct comparisons

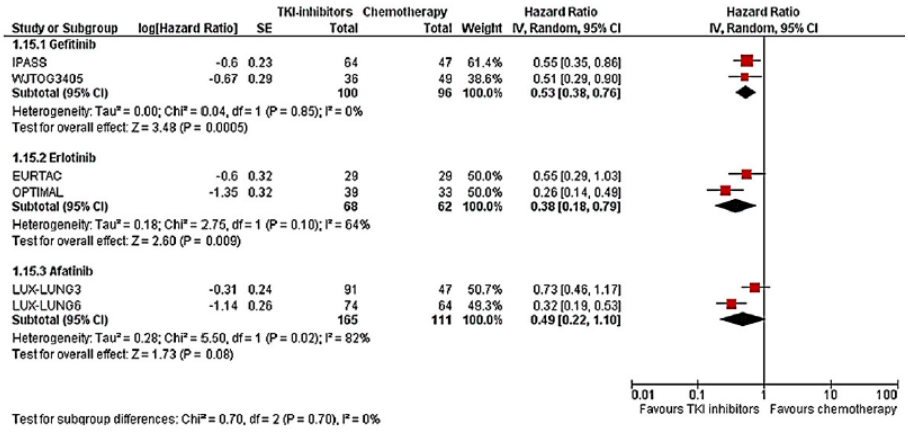
Overall survival



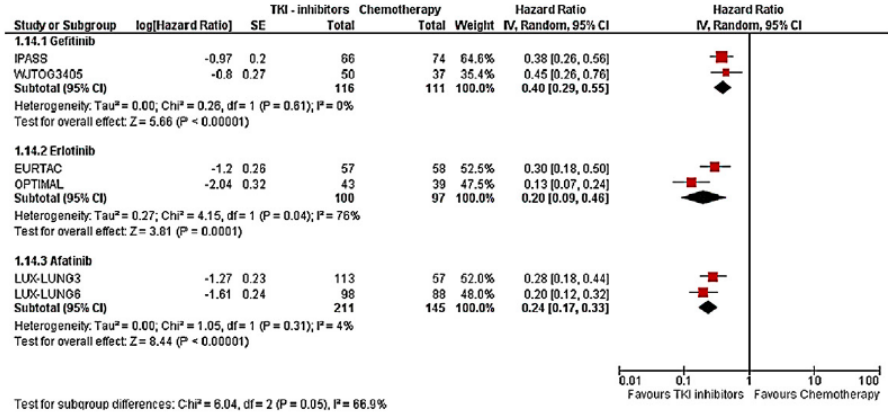
Progressions-free survival



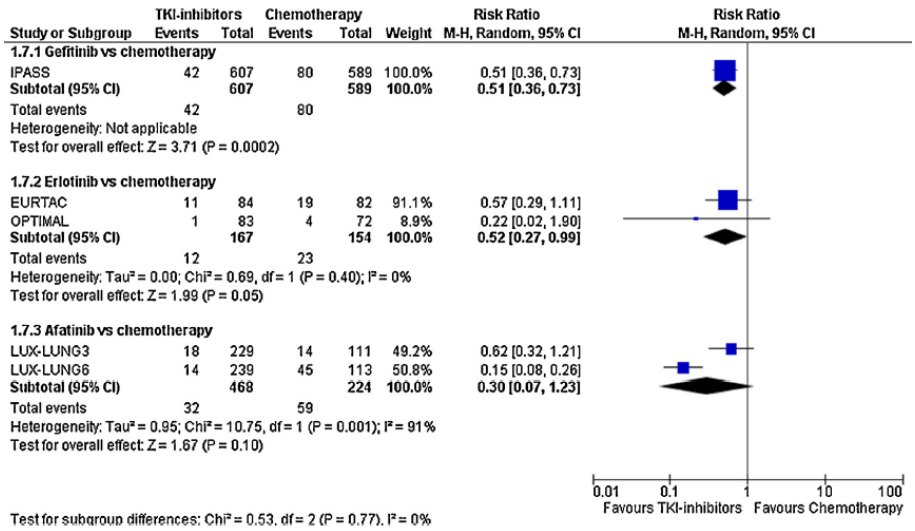
Exon 21



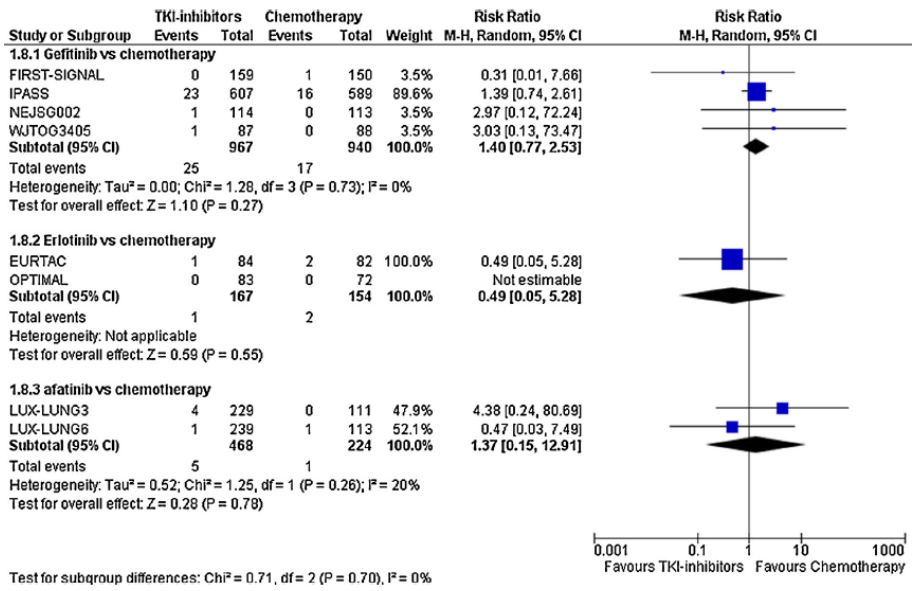
Exon 19



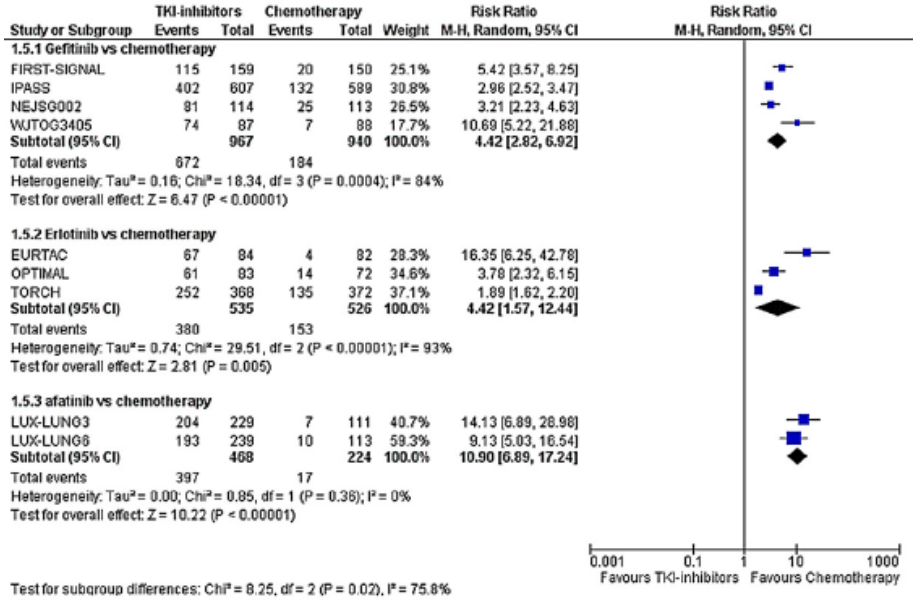
Treatment discontinuation



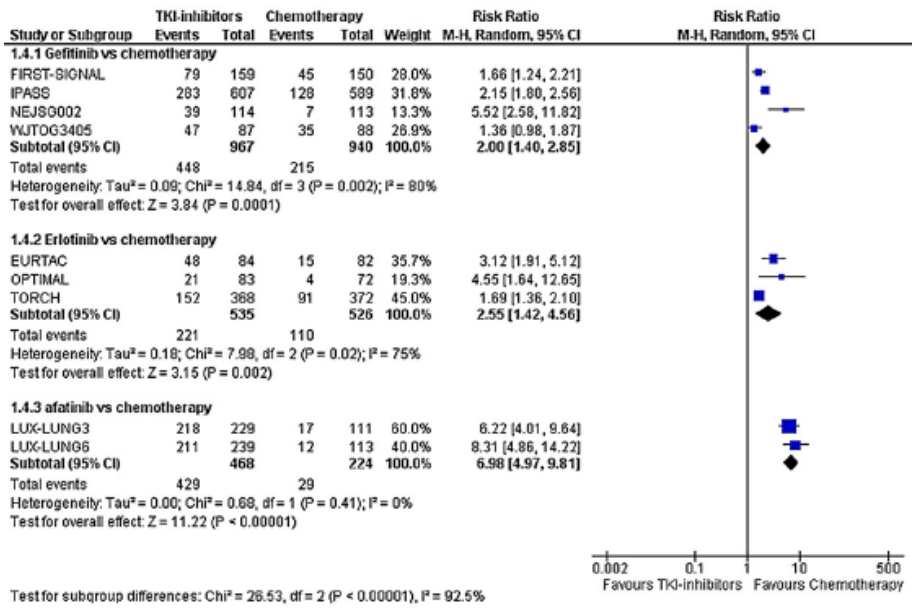
Treatment-related deaths



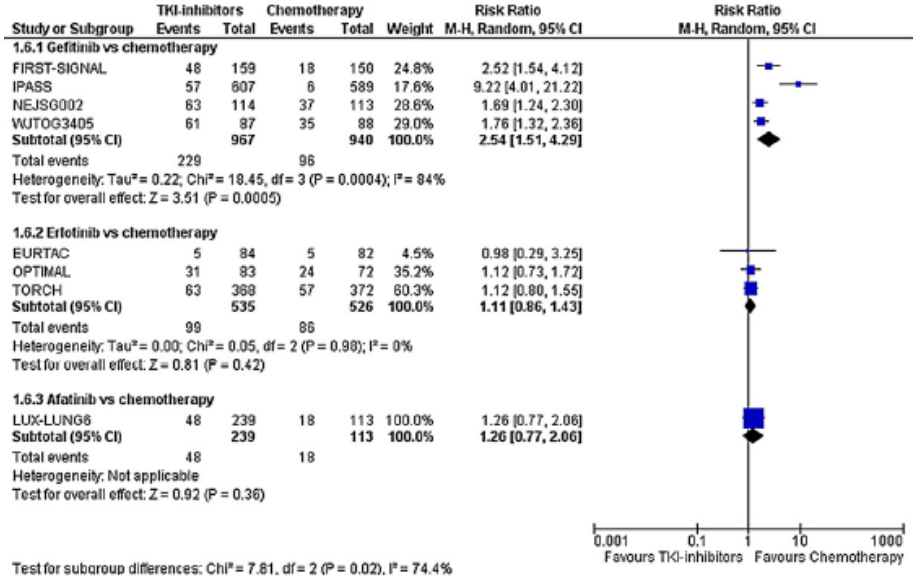
Skin toxicity



Diarrhea

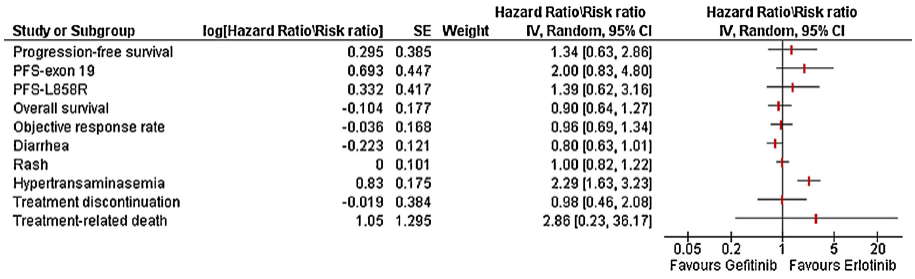


Hypertransaminasemia

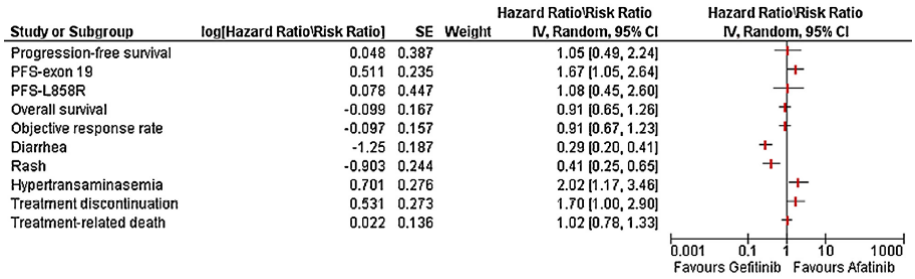
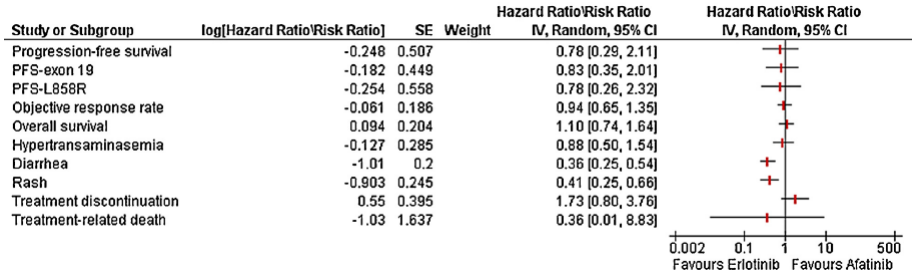


Indirect comparisons

gefitinib versus erlotinib



gefitinib versus afatinib

	 erlotinib versus afatinib 
	4. Fazit der Autoren: In conclusion, also after this attempt we are unable to select a drug up-front based on clinical evidence. Further-more, the real clinical unmet need on how to treat patients after disease progression and how to overcome acquired resistance remains still unsolved and without any approved drugs. For the 10% of EGFR-mutated patients, after nine phase3 trials we are unable to choose the best drug for first-linetreatment. In fact, due to a lack of direct comparisons madein the research carried out so far, prescriptive choice willnot presently be based on scientific evidence. Therefore, webelieve that “me too” drugs should be accepted by the regu-latory agencies only when there is the final proof of greaterefficacy or demonstrated less toxicity.
Lee JK et al., 2014 [24]. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors vs Conventional Chemotherapy in Non–Small Cell Lung Cancer Harboring Wild-Type Epidermal Growth Factor Receptor	1. Fragestellung Current guidelines recommend both epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and cytotoxic chemotherapy drugs as standard treatment options for patients with wild-type (WT) EGFR who were previously treated for non–small cell lung cancer (NSCLC). However, it is not clear that EGFR TKIs are as efficacious as chemotherapy in patients with WT EGFR.
	2. Methodik **Population:** patients with advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV); studies were excluded if they only included patients with tumors harboring EGFR mutations **Intervention/Komparator**: comparing first-generation EGFR TKI (erlotinib or gefitinib) with a conventional chemotherapy agent **Endpunkte**: Primary: PFS; Secondary: objective response rate, which was defined as the proportion of complete response and partial responses among all evaluable patients, and overall survival

Suchzeitraum: PubMed, EMBASE, and Cochrane databases from inception to December 16, 2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 trials including 5471 patients

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool

3. Ergebnisdarstellung

Study characteristics

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: TKI Group *EGFR* WT[a]	TKI Group Total[b]	Control Group *EGFR* WT[a]	Control Group Total[b]	Follow-up Duration, Median (Range), mo
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[43]	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.

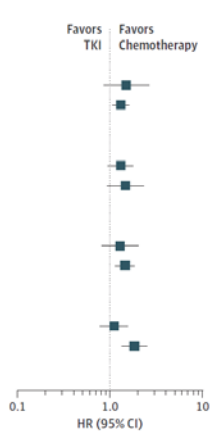
[c] TKI group vs chemotherapy group.

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

[e] Numbers used in the analyses of time to progression.

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

Subgroup	No. of Trials	No. of Patients With WT *EGFR*: TKI	Chemotherapy	Progression-Free Survival, HR (95% CI)	Heterogeneity Within Subgroups I^2, %	*P* Value
Line of treatment						
First[5,14,28-30]	4	258	244	1.53 (0.87-2.69)	86.6	<.001
Second or later[12,13,15,27,31-34]	6	498	493	1.34 (1.09-1.65)	55.2	.048
Subgroup difference: *P* = .58						
Experimental drug						
Erlotinib[13-15,29,32,33]	5	433	406	1.33 (0.97-1.81)	76.7	.002
Gefitinib[5,12,27,28,30,31,34]	5	323	331	1.49 (0.95-2.33)	83.9	<.001
Subgroup difference: *P* = .67						
Ethnicity						
Asian-dominant[5,28-31,33,34]	6	347	313	1.30 (0.82-2.06)	85.2	<.001
White-dominant[12-15,27,32]	4	409	424	1.47 (1.15-1.87)	65.1	.04
Subgroup difference: *P* = .78						
EGFR mutation analysis method						
Direct sequencing-only[12,13,27,29-32,34]	6	328	335	1.12 (0.79-1.58)	73.3	.002
More sensitive platform[5,14,15,28,33]	4	428	402	1.84 (1.35-2.52)	78.7	.003
Subgroup difference: *P* = .11						



The treatment effects were calculated with a random-effects model. EGFR indicates epidermal growth factor receptor; HR, hazard ratio; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Critical appraisal

Trial	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding[a]	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other source of bias[b]
INTEREST[1,2] 2008 and 2010	Adequate (Minimization)	Adequate (Central allocation)	Unclear	Adequate	Adequate	
IPASS[3,4] 2009 and 2011	Adequate (Minimization)	Adequate (Central allocation)[c]	Inadequate (No independent radiologic review)[c]	Adequate	Adequate	
ML20322[5] 2012	Adequate (Computer random number generator)[c]	Adequate (Central allocation)[c]	Adequate (Independent radiologic review)[c]	Adequate	Unclear	Vinorelbine is a less potent comparator; Included only elderly patients
TITAN[6] 2012	Adequate (Minimization)	Adequate (Central allocation)	Unclear	Adequate	Adequate	Premature termination, due to slow accrual of patients
First-SIGNAL[7] 2012	Adequate (Computer random number generator)[c]	Adequate (Sequentially numbered, sealed envelops for treatment allocation)[c]	Adequate (Independent radiologic review)	Adequate	Adequate	
TORCH[8] 2012	Adequate (Minimization)	Adequate (Central allocation)	Unclear	Adequate	Adequate	
KCSG-LU08-01[9] 2012	Adequate (Computer random number generator)	Adequate (Central allocation)	Adequate (Independent radiologic review)	Adequate	Unclear	Premature termination, due to slow accrual of patients; Biased baseline characteristic: patient's median age was lower in the gefitinib arm (58 years versus 64 years).
CT/06.05[10] 2013	Adequate (Computer random number generator)[c]	Adequate (Central allocation)[c]	Adequate (Independent radiologic review)	Adequate	Adequate	

	TAILOR[11] 2013	Adequate (Minimization)	Adequate (Central allocation)	Inadequate (Outcome assessor was not blinded)	Adequate	Adequate	
	DELTA[12] 2013	Adequate (Minimization)	Unclear	Unclear	Adequate	Adequate	Data from the abstract and the presentation slides
	CTONG0806[13] 2013	Unclear	Unclear	Unclear	Adequate	Inadequate (overall survival was a secondary outcome but not reported)	Data from the abstract and the poster; Biased baseline characteristic: pemetrexed arm had more never-smokers (57.9% versus 40.7%, P = 0.032).

[a] The adequacy of blinding was judged by the blindness of outcome assessment, because the PFS is the primary outcome of this study.
[b] Other source of bias was evaluated according to the Cochrane risk of bias assessment tool ("other potential threats to validity" section).
[c] These information, which were not written in the published articles, were obtained by personal communication with the corresponding authors of the articles.

4. Fazit der Autoren: In patients with advanced NSCLC harboring WT EGFR tumors, conventional chemotherapy was associated with improvement in PFS and a higher objective response rate, compared with first-generation EGFR TKI. However, there was no statistically significant difference in terms of overall survival between the 2 treatment groups.

Zhang TT et al., 2016 [56].

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

1. Fragestellung

The strategy of dual inhibiting epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF) pathways has been extensively investigated in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC), but the benefit-to-risk ratio of dual-targeted regimen versus EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) alone is still unclear. We thus perform this meta-analysis to assess the efficacy and safety of this regimen versus EGFRTKIs alone in those patients.

2. Methodik

Population: patients with pathologically confirmed NSCLC

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

Endpunkte: siehe Ergebnisse

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

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

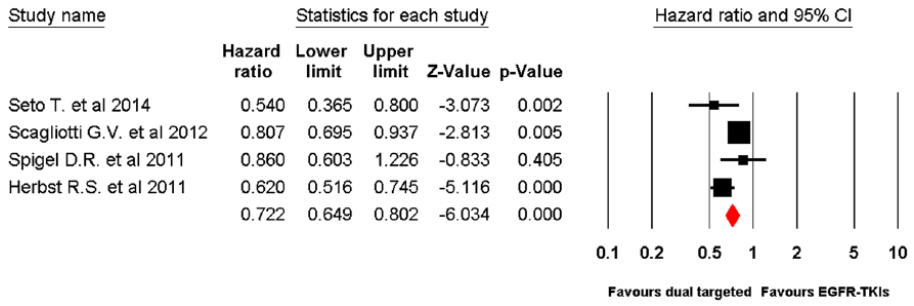
Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale

3. Ergebnisdarstellung

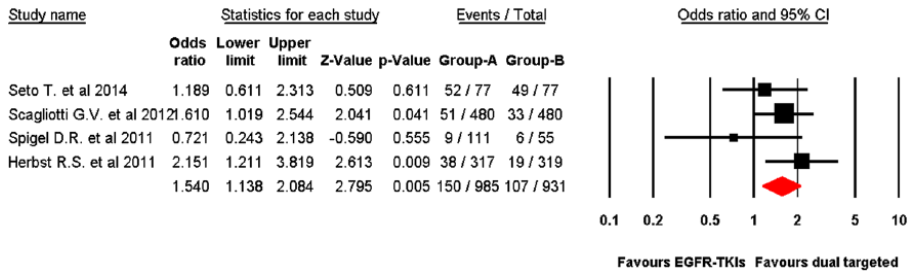
Study characteristics and critical appraisal

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

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



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



4. Fazit der Autoren: Our study suggests that dual inhibition of EGFR and VEGF pathways significantly improves PFS and ORR, but it does not translate into survival benefit in unselected NSCLC patients. Prospective clinical trials investigating the role of this regimen in EGFR mutation-positive NSCLC are still warranted.

5. Anmerkungen FBMed

Nur die Primärstudie von Seto et al. hat Erstlinientherapien untersucht.

Sheng J et al., 2015 [43].

The Efficacy of Combining EGFR Monoclonal Antibody With

1. Fragestellung

Although epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibodies (mAbs) have been proved synergistic effect when combined with cytotoxic agents for advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC), the results of relevant clinical trials remain controversial. The purpose of this meta-analysis was to assess the advantage and toxicity profile of chemotherapy plus EGFR-mAbs versus chemotherapy alone for patients with NSCLC.

Chemotherapy for Patients With Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer	2. Methodik **Population:** patients with advanced NSCLC **Intervention/Komparator**: EGFR-mAbs (cetuximab, nectitumumab, panitumumab, or matuzumab) plus standard chemotherapy as experimental group or the corresponding chemotherapy as parallel control **Endpunkte**: OS, progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), or toxicity profile **Suchzeitraum**: PubMed, Embase, and the Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library (between inception to January 1, 2015), as well as the meeting records related to lung cancer from ASCO and ESMO databases (2010 to January 1, 2015) **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 9 Studien, davon eine Studie mit zugelassener Kombination **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane risk of bias tool
	3. Ergebnisdarstellung Study characteristics HR and 95% CI for OS HR and 95% CI for PFS OR and 95% CI for ORR OR and 95% CI for DCR

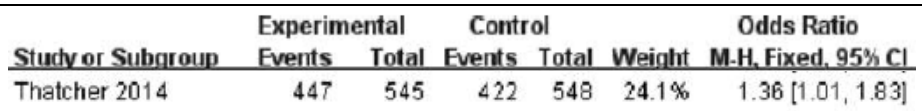
Study	Author and Year	Phase	Line	Study Arms	Number of Patients	Caucasian Origin, %	Histology	Primary Outcome	PFS (month)	OS (month)	ORR, %	DCR, %
SQIRE	Thatcher 2014	III	1	Necitumumab + GP	545	84	Squamous cancer	OS	5.7 vs 5.5	11.5 vs 9.9	31	82
				GP alone	548	83			$P = 0.02$	$P = 0.012$	29	77

DCR = disease control rate; EGFR = epidermal growth factor receptor; GP refers to gemcitabine (1250 or 1000 mg/m^2 IV, days 1 and 8) plus cisplatin (75 mg/m^2 IV, day 1) every 3 weeks; GC means gemcitabine plus carboplatin (AUC = 5, IV, day 1) every 3 weeks; NP for cisplatin (80 mg/m^2, day 1) with vinorelbine (25 mg/m^2, days 1 and 8) every 3 weeks; NSCLC = nonsmall cell lung cancer; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TC means taxane/carboplatin chemotherapy, including paclitaxel (200 or 225 mg/m^2 IV, day 1) or docetaxel (75 mg/m^2 IV, day 1) plus carboplatin (AUC = 6, IV, day 1) every 3 weeks; Pem and Doc separately refers to pemetrexed (500 mg/m^2) and docetaxel (75 mg/m^2) IV, day 1, every 3 weeks; AP means pemetrexed (500 mg/m^2) plus cisplatin (75 mg/m^2) IV, day 1, every 3 weeks. All of the chemotherapy regimens were limited to 4 to 6 cycles; TTP = time to progression.

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI	Year
1.1.1 first-line					
Thatcher 2014	-0.1778	0.0699	21.1%	0.84 [0.73, 0.96]	2014

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI
Thatcher 2014	-0.1625	0.0707	18.1%	0.85 [0.74, 0.98]

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Thatcher 2014	169	545	159	548	29.3%	1.10 [0.85, 1.42]

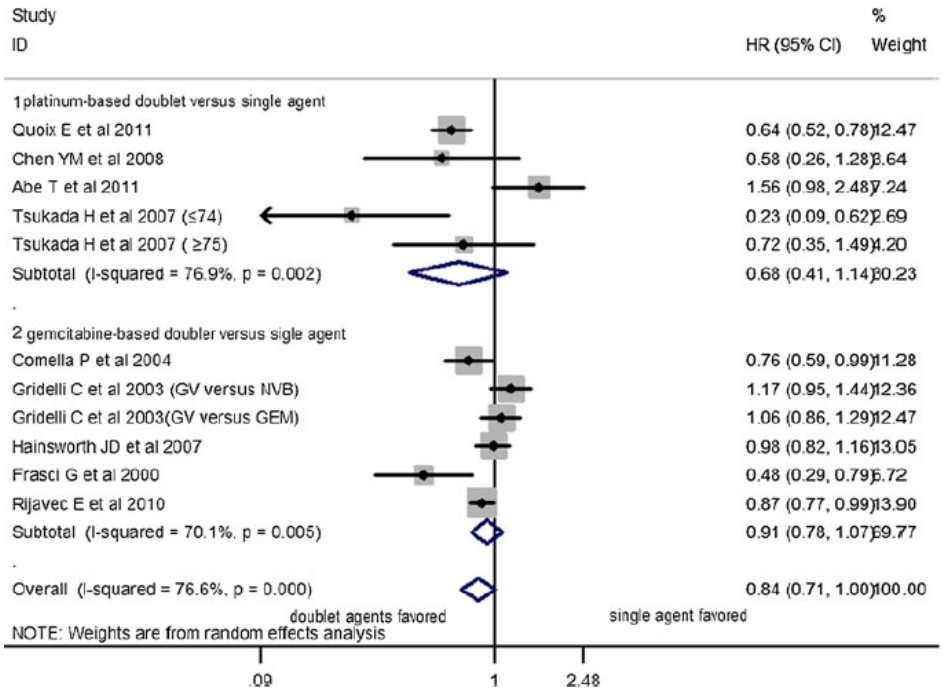
	
	4. Fazit der Autoren: The addition of EGFR-mAbs to chemotherapy provided superior clinical benefit along with acceptable toxicities to patients with advanced NSCLC, especially those harboring squamous cancer and treatment-naive. Further validation in front-line investigation, proper selection of the potential benefit population by tumor histology, and development of prognostic biomarkers are warranted for future research and clinical application of EGFR-mAbs. 5. Anmerkung FBMed: Das Fazit der Autoren bezieht sich auf alle von ihnen eingeschlossenen Primärstudien.
Qi WX et al., 2012 [40]. 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 Siehe auch **Xu CA et.al., 2013 [52].** Doublets versus single-agent therapy as first-line therapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer? A systematic	**1. Fragestellung** to perform a systematic review and meta-analysis of all randomized controlled trials that compared the efficacy of doublet versus single third-generation cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC).
	2. Methodik **Population:** elderly (older than 65 years) patients with advanced non-small-cell lung cancer. First-line **Interventionen:** doublet cytotoxic agents **Komparator:** single third-generation cytotoxic agent **Endpunkte:** OS, TTP, ORR, Toxicity **Suchzeitraum:** 1980-2011 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 10 (n= 2 510) **Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad **Heterogenitätsuntersuchungen:** Between-study heterogeneity was estimated using the v2-based Q statistic. Heterogeneity was considered statistically significant when $p_{heterogeneity} < 0.05$ or I2>50 %. If heterogeneity existed, data were analyzed using a random-effects model. In the absence of heterogeneity, a fixed-effects model was used.
	3. Ergebnisdarstellung There was no placebo-controlled double-blinded trial. Alle Studien wurden mit Jadad 2-3 bewertet. Kein Publikationsbias

review of randomised controlled trials

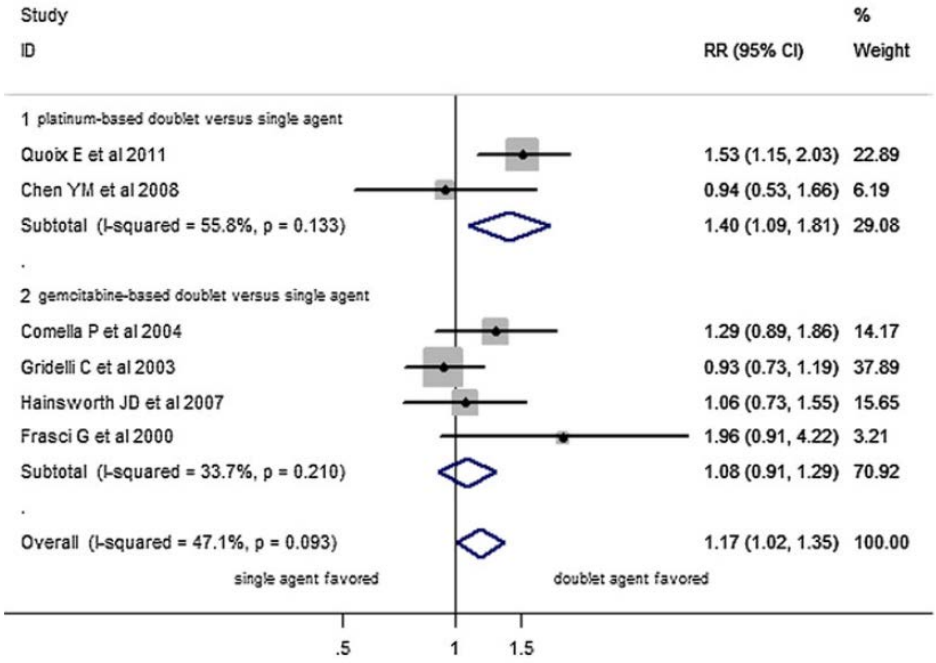
References	Years	Patient age	Chemotherapy regimens	No. of patients
Quoix et al. [18] (IFCT-0501)	2011	≥70	CBP AUC = 6 d1 + PTX 90 mg/m^2, d1,8,15 iv q.4.w.	225
			NVB 25 mg/m^2, d1,8 ivq.3.w. or GEM 1,150 mg/m^2, d1,8 iv q.3.w.	226
Chen et al. [19]	2008	≥70	NVB 22.5 mg/m^2 iv, d1,8 + DDP 50 mg/m^2 iv d1 q.3.w.	34
			NVB 25 mg/m^2, d1,8 iv q.3.w.	31
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 q.3.w.	68
			GEM 1,000 mg/m^2 iv, d1,8 + PTX 80 mg/m^2 iv, d1,8 q.3.w.	65
			GEM 1,200 mg/m^{2}iv, d1,8,15 q.4.w.	68
			PTX 100 mg/m^2 iv, d1,8,15 q.4.w.	63
Gridelli et al. [7] (MILES)	2003	≥70	GEM 1,000 mg/m^2 iv, d1,8 + NVB 25 mg/m^2 iv, d1,8 q.3.w.	232
			GEM 1,200 mg/m^2 iv, d1,8 q.3.w.	233
			GEM 1,000 mg/m^2 iv, d1,8 + NVB 25 mg/m^2 iv, d1,8 q.3.w.	232
			NVB 30 mg/m^2 iv, d1,8q.3.w.	233
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 q.4.w.	174
			TXT 36 mg/m^2 iv, d1,8,15 q.4.w.	171
Frasci et al. [22]	2000	≥70	GEM 1,200 mg/m^2 iv, d1,8 + NVB 30 mg/m^2 iv, d1,8 q.3.w.	60
			NVB 30 mg/m^2 iv, d1,8 q.3.w.	60
Rijavec et al. [23]	2010	≥70	TXT 35 mg/m^2 iv, d1,8,15 + GEM 800 mg/m^2 iv, d1,8,15 q.4.w.	36
			TXT 35 mg/m^2 iv, d1,8,15q.4.w.	33
Karampeazis et al. [24]	2010	≥70	TXT 30 mg/m^2 iv, d1,8 + GEM 900 mg/m^2 iv, d1,8 q.3.w.	49
			GEM 1,200 mg/m^2 iv, d1,8 q.3.w.	47
Tsukada et al. [25]	2007	≥70	TXT 20 mg/m^2 iv, d1,8,15 + DDP 25 mg/m^2 iv, d1,8,15 q.4.w.	63
			TXT 25 mg/m^2 iv, d1,8,15 q.4.w.	63
Abe et al. [26]	2011	≥70	TXT 20 mg/m^2 iv, d1,8,15 + DDP 25 mg/m^2 iv, d1,8,15 q.4.w.	139
			TXT 60 mg/m^2 iv, d1 q.3.w.	137

Mortalität (9 Studien)

- no statistically significant difference, HR of 0.84 (95% CI = 0.71–1.00, p = 0.053, I²=76.6%)
- we did a subgroup analysis based on chemotherapy regimens and found that OS was not significantly improved by platinum-based doublet (HR = 0.68, 95 % CI = 0.41–1.14, p = 0.143) or by gemcitabine-based doublet (HR = 0.91, 95 % CI = 0.78–1.07, p = 0.26)
- Stat. signifikanter Vorteil für Kombinationstherapie vs. Monotherapie für 1-Jahres Überleben (RR = 1.17, 95 % CI = 1.02–1.35, p = 0.03; I²=47,7)



Comparison of OS between doublet therapy and single third-generation agent



Comparison of 1-year SR between doublet therapy and single third-generation agent

TTP (3 trials):

statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR = 0.76, 95 % CI = 0.60–0.96, p=0,022, I^2=72.2%).

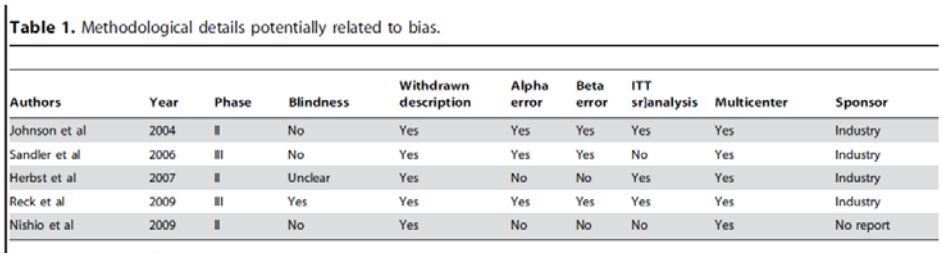
ORR (10 trials):

statistically significant difference in favor of doublet therapy (RR = 1.54, 95 % CI = 1.36–1.73, p = 0.0001, I^2=0)

Toxizität

More incidences of grade 3 or 4 anemia, thrombocytopenia, and neurotoxicity were observed with doublet therapy. With respect to the risk of grade 3 or 4 neutropenia and nonhematologic toxicities such as diarrhea, fatigue, nausea, and vomiting, equivalent frequencies were found between the two groups

4. **Fazit der Autoren:** 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.
   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. **5. Hinweise durch FB Med** • Alle in **Xu et al.** untersuchten Studien sind auch in **Qi et al.** enthalten. Zusätzlich wurden drei weitere Studien bei Qi et al. betrachtet. Die Gründe für diesen Unterschied sind nicht transparent. Die Ergebnisse der Reviews sind vergleichbar
Lima AB et al., 2011 [27]. Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis	**1. Fragestellung** 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.
	2. Methodik **Population:** Advanced NSCLC **Intervention:** Chemotherapy with bevacizumab **Komparator:** Chemotherapy without bevacizumab **Endpunkte:** OS, PFS, RR, Toxizität **Suchzeitraum:** Bis 12/2010 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 5 (2252); nur RCTs with a parallel design **Qualitätsbewertung der Studien:** Details regarding the main methodological dimensions empirically linked to bias as described by Deeks and colleagues were extracted, and the methodological quality of each selected trial were assessed. Publication bias: Egger's test **Heterogenitätsuntersuchungen:** I^2
	3. Ergebnisdarstellung **Table 1.** Methodological details potentially related to bias. 

Authors	Year	Phase	Blindness	Withdrawn description	Alpha error	Beta error	ITT sr]analysis	Multicenter	Sponsor
Johnson et al	2004	II	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Industry
Sandler et al	2006	III	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Industry
Herbst et al	2007	II	Unclear	Yes	No	No	Yes	Yes	Industry
Reck et al	2009	III	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Industry
Nishio et al	2009	II	No	Yes	No	No	No	Yes	No report

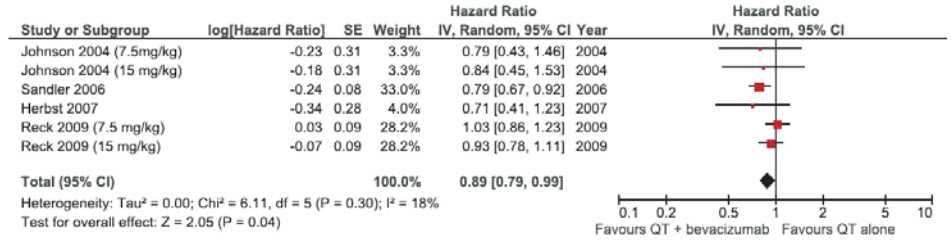
Table 2. Description of interventions and patients included.

Author/year	Study/arm	Patients enrolled	Setting	Primary endpoint	ECOG 0, 1(%)	Histology	Maintenance of bevacizumab (maximum cycles)
Johnson 2004	TP	32	1st line	PFS	93.7	NSCLC	Yes (18)
	TP+Bev (7.5)	32			96.8		
	TP+Bev (15)	35			88.5		
Sandler 2006	TP	444	1st line	OS	100	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)
	TP+Bev (15)	434			100		
Herbst 2007 *	D or P	41	2nd line	PFS	97.6	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)
	D or P+Bev (15)	40			100		
Reck 2009	GP	347	1st line	PFS	100	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)
	GP+Bev (7.5)	345			100		
	GP+Bev (15)	351			100		
Nishio 2009	TP	59	1st line	PFS	NR	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)
	TP+Bev (15)	121					

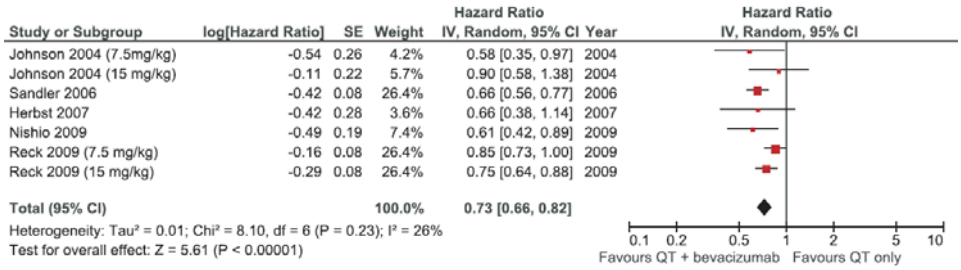
OS:

addition of bevacizumab to chemotherapy resulted in a significant longer OS (HR 0.89; 95% CI 0.79 to 0.99; p = 0.04; I^2=18%)

Evaluating only trials studying first-line therapy, the meta-analysis showed similar results, however without statistical significance [HR 0.90 (0.79–1.01), p=0.08].



PFS: addition of bevacizumab to chemotherapy resulted in longer PFS (HR 0.73; 95% CI 0.66 to 0.82; p,0.00001; I^2=26%)



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)

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].

	Most important, there was a significant increase in deaths related to treatment associated with the addition of bevacizumab [OR 1.82 (1.04–3.18), p = 0.04] (Figure 6). Most of the deaths in the bevacizumab group were related to bleeding events, neutropenia complications and thromboembolic events.
	4. Fazit der Autoren: The main finding of the present meta-analysis is the homogeneous OS improvement provided by the addition of bevacizumab to chemotherapy when compared to chemotherapy alone in the advanced NSCLC setting, with an 11% reduction in risk of death, but with an estimated absolute benefit of less than 1 month in median survival. 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. **5. Hinweise durch FB Med** Eine Studie (Herbst et al.) mit Patienten in der Zweitlinie. Sonst alle Studien in der Erstlinie
Pilkington G, et. al., 2015 [39]. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer <u>Siehe auch</u>: **Brown et al., 2013 [6].**	**1. Fragestellung** Our aim was to evaluate the clinical effectiveness of chemotherapy treatments currently licensed in Europe and recommended by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) for the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)
	2. Methodik **Population:** patients with locally advanced or metastatic NSCLC **Intervention:** first-line chemotherapy treatments. treatments had to be currently licensed for use in Europe and recommended by NICE **Komparator:** first-line chemotherapy treatments. treatments had to be currently licensed for use in Europe and recommended by NICE **Endpunkte:** OS, PFS, time to progression (TTP) **Suchzeitraum:**2001-2010 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 23 RCTs **Qualitätsbewertung der Studien:** All RCTs were assessed for methodological quality using criteria based on the Centre for Reviews and Dissemination guidance for undertaking reviews in healthcare **Heterogenitätsuntersuchungen:** Statistical heterogeneity was assessed by considering the $\chi 2$ test for heterogeneity with a 10% level of significance, and the I2 statistic with a value of 50% representing moderate heterogeneity
	3. Ergebnisdarstellung

All trials reported the number of patients randomised, however only six RCT were assessed as adequately randomised with adequate concealment of allocation. All trials reported eligibility criteria; 20 trials reported detailed information about baseline comparability and three trials partially reported information about baseline comparability, but only five trials achieved baseline comparability. Seven trials were reported as 'open'. Blinding of participants, investigators or outcome assessors was not reported in 16 studies.

Overall, the quality of the included RCTs was poor—few trials fully reported methods and the definitions of the health outcomes used often differed between trials.

Baselinecharakteristika

Trial	Intervention	No. randomised	Median age	% male	Disease stage		Histology	
					IIIB (%)	IV (%)	Squamous (%)	Adeno (%)
Kelly 2001[24]	VNB+CIS	202	61	67	11	89	NR	NR
	PAX+CARB	206	62	70	12	88	NR	NR
Scagliotti 2002[9]	GEM+CIS	205	63	81	19	81	33	67
	PAX+CARB	204	62	76	18	82	32	48
	VNB+CIS	203	63	78	19	81	27	73
Schiller 2002[34]	PAX+CIS	303	62	64	11	89	NR	NR
	GEM+CIS	301	64	62	14	86	NR	NR
	DOC+CIS	304	63	63	14	86	NR	NR
	PAX+CARB	299	63	62	14	86	NR	NR

Trial	Intervention	No. randomised	Median age	% male	Disease stage		Histology	
					IIIB (%)	IV (%)	Squamous (%)	Adeno (%)
Fossella 2003[10]	DOC+CIS	408	61	72	33	67	32	44
	DOC+CARB	406	59	72	33	67	33	42
	VNB+CIS	404	61	75	33	67	35	41
Gebbia 2003[25]	VNB+CIS	140	63	76	46	54	52	34
	GEM+CIS	138	60	78	46	54	52	31
Gridelli 2003*[8]	GEM+CIS or VNB+CIS	126	62	81	20	80	34	42
	VNB+CIS	126						
Smit 2003[11]	PAX+CIS	159	57	60	18	82	19	40
	GEM+CIS	160	57	71	21	79	26	46
Chen 2004[19]	PAX+CIS	70	64.9 (mean)	80	27	66	14	66
	VNB+CIS	70	64.8 (mean)	66	23	67	23	56

Trial	Intervention	No. randomised	Median age	% male	Disease stage		Histology	
					IIIB (%)	IV (%)	Squamous (%)	Adeno (%)
Douillard 2005[20]	DOC+CIS	119	58	83	0	100	33	41
	VNB+CIS	120	57	81	0	100	32	47
Martoni 2005[26]	VNB+CIS	146	62	76	32	66	29	52
	GEM+CIS	146	63	81	36	56	28	54

Trial	Intervention	No. randomised	Median age	% male	Disease stage		Histology	
					IIIB (%)	IV (%)	Squamous (%)	Adeno (%)
Thomas 2006[21]	GEM+CARB	51	60	82	12	86	35	57
	VNB+CIS	49	56	84	4	96	51	35
Chen 2007[22]	VNB+CIS	48	64.9	73	17	83	17	69
	DOC+CIS	46	60.2	57	20	80	26	54
Helbekkmo 2007[27]	VNB +CARB	222	67	59	30	70	27	50
	GEM+CARB	222	67	64	28	72	24	47
Langer 2007[23]	PAX+CARB	54	65	74	9	79	18	51
	GEM+CIS	49	67	59	18	73	21	45
Ohe 2007[28]	PAX+CARB	150	63	68	19	81	21	72
	GEM+CIS	151	61	69	21	79	20	74
	VNB+CIS	150	61	70	18	82	20	75

Trial	Intervention	No. randomised	Median age	% male	Disease stage		Histology	
					IIIB (%)	IV (%)	Squamous (%)	Adeno (%)
Chang 2008[35]	GEM+CIS	39	62.4	71	26	74	24	65
	VNB+CIS	44	61.6	64	36	64	33	62
Scagliotti 2008[4]	PEM+CIS	862	61.1	70	24	76	28	51
	GEM+CIS	863	61	70	24	76	27	48
Gronberg 2009[29]	PEM+CARB	225	64	56	29	71	26	50
	GEM+CARB	221	66	59	28	72	23	50
Mok 2009[5]and Fukuoka 2011[36]	GEF	609	57	21	25	75	NR	95
	PAX+CARB	608	57	21	24	76	NR	97
Tan 2009[30]	VNB+CIS	194	59.4	73	19	81	34	42
	DOC+CIS	196	62.1	76	15	85	34	39

Trial	Intervention	No. randomised	Median age	% male	Disease stage		Histology	
					IIIB (%)	IV (%)	Squamous (%)	Adeno (%)
Maemondo 2010[31]	GEF	115	63.9 (mean)	37	13	77	3	90
	PAX+CARB	115	62.6 (mean)	36	18	74	2	96
Mitsudomi 2010[32]	GEF	88	64	31	12	48	1	97
	DOC+CIS	89	64	30	10	48	0	98
Treat 2010[33]	GEM+CARB	379	64.1	58	10	90	18	NR
	PAX+CARB	379	64.1	61	11	89	16	NR

CARB=carboplatin; CIS=cisplatin; DOC=docetaxel; GEF=gefitinib; GEM=gemcitabine; PAX=paclitaxel; PEM=pemetrexed; VNB=vinorelbine, NR=not reported

NSCLC population with squamous disease

OS (18 RCTs):

- ranged from 6.2 to 15.4 months
- no statistically significant differences in OS between any of the four third-generation chemotherapy treatments
- direct and indirect evidence suggest a potential advantage in terms of OS for gemcitabine+platinum (MA: HR 1.08, 95% CI 0.98 to 1.20) and for docetaxel+platinum (MA: HR 0.89, 95% CI 0.78 to 1.00; MTC-1: HR 0.92, 95% CI 0.81 to 1.03) compared with vinorelbine+platinum, although this advantage is not statistically significant.
- One trial demonstrated significantly favourable survival estimates in a comparison between two regimens. In this study, patients in the docetaxel+cisplatin arm had a longer median OS compared to those in the vinorelbine+cisplatin arm.

Median PFS/TTP (18 RCTs):

- no evidence of any significant difference in PFS between the third-generation chemotherapy comparators.
- Two trials demonstrated differences in PFS/TTP between regimens; in one trial patients treated with gemcitabine+cisplatin had a significantly longer median PFS than those on paclitaxel+cisplatin, while in the other trial it was demonstrated that patients treated with vinorelbine+cisplatin had a significantly longer median PFS than patients treated with paclitaxel+cisplatin.

NSCLC population with non-squamous disease

OS (2RCTs)

- ranged from 7.5 to 11.8
- For patients with non-squamous disease, there is evidence that pemetrexed+platinum increases OS compared with gemcitabine+platinum (MA: HR 0.85, 95% CI 0.73 to 1.00; MTC-1: HR 0.85, 95% CI 0.74 to 0.98).
- There is no evidence to conclude that there is any statistically significant

difference between any of the other chemotherapy treatments in terms of increasing OS for patients with nonsquamous disease.

- The MTC analysis shows a statistically significant difference between paclitaxel+platinum and docetaxel+platinum (HR 0.79, 95% CI 0.66 to 0.93), but the results of MA were not statistically significant.
- One trial demonstrated a statistically significant difference in outcomes in patients with non-squamous disease who received pemetrexed+cisplatin compared with those receiving gemcitabine+cisplatin. Another trial did not show any significant difference in OS when comparing pemetrexed+carboplatin with gemcitabine+carboplatin.

Table 1 MA and MTC results, NSCLC population with squamous disease

Reference treatment vs comparator	Number of data points (trials with head-to-head comparison)	Number of patients in reference treatment/ comparator	Number of events (deaths) in reference treatment/comparator	MA HR (95% CI) N=18	MTC HR (95% CI) N=18
Overall survival					
GEM+PLAT vs VNB+PLAT[8 9 21 25–28 35]	8	1075/1077	842/860	1.08 (0.98 to 1.20)	1.09 (0.99 to 1.19)
GEM+PLAT vs PAX+PLAT[9 11 23 28 33 34]	6	1245/1344	1053/1186	1.03 (0.94 to 1.13)	1.05 (0.96 to 1.15)
GEM+PLAT vs DOC+PLAT[34]	1	301/304	262/271	1.06 (0.89 to 1.28)	1.00 (0.88 to 1.13)
VNB+PLAT vs PAX+PLAT[9 19 24 28]	4	625/630	496/481	0.98 (0.83 to 1.16)	0.96 (0.86 to 1.08)
VNB+PLAT vs DOC+PLAT[10 20 22 30]	4	766/1175	607/920	0.89 (0.78 to 1.00)	0.92 (0.81 to 1.03)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT[34]	1	602/304	538/271	0.98 (0.76 to 1.27)	0.95 (0.82 to 1.10)
Progression-free survival					
GEM+PLAT vs VNB+PLAT[8 26]	2	269/269	312*	1.09 (0.87 to 1.38)	1.06 (0.81 to 1.39)
GEM+PLAT vs PAX+PLAT[23 34]	2	350/656	142/304†	1.17 (1.00 to 1.36)	1.23 (0.94 to 1.62)
GEM+PLAT vs DOC+PLAT[34]	1	301/304	105/114	1.15 (0.96 to 1.37)	1.08 (0.79 to 1.45)
VNB+PLAT vs PAX+PLAT[19]	1	70/70	7/14†	**1.52 (1.06 to 2.17)**	1.16 (0.87 to 1.61)
VNB+PLAT vs DOC+PLAT[20 22]	2	168/165	92/86	0.92 (0.74 to 1.16)	1.02 (0.78 to 1.36)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT[34]	1	602/304	130/263†	0.97 (0.75 to 1.24)	0.88 (0.62 to 1.21)
Time to tumour progression					
GEM+PLAT vs VNB+PLAT[9 21 25 35]	4	433/436	91†/82†	1.03 (0.90 to 1.18)	1.02 (0.83 to 1.25)
GEM+PLAT vs PAX+PLAT[9 11 33]	3	744/742	417†/423†	1.01 (0.90 to 1.13)	1.21 (0.73 to 1.99)
GEM+PLAT vs DOC+PLAT	0	No trial data	No trial data	No trial data	0.98 (0.62 to 1.52)
VNB+PLAT vs PAX+PLAT[9]	1	203/204	34†/37†	0.90 (0.64 to 1.28)‡	0.99 (0.77 to 1.28)
VNB+PLAT vs DOC+PLAT[10]	1	404/406	86†/88†	0.96 (0.70 to 1.31)‡	0.96 (0.65 to 1.43)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT	0	No trial data	No trial data	No trial data	0.98 (0.6 to 1.55)

*In one trial PFS events were reported for both arms.
†Includes progressive disease (PD) only as PFS/TTP event (PD or death) not reported.
‡Direct evidence.
Bold text indicates statistically significant results.
DOC, docetaxel; GEM, gemcitabine; MA, meta-analysis; MTC, mixed treatment comparison; NSCLC, non-small cell lung cancer; PAX, paclitaxel; PLAT, platinum; VNB, vinorelbine.

Table 2 MA and MTC results, NSCLC population with non-squamous disease

Reference treatment vs comparator	Number of data points (trials with head-to-head comparison)	Number of patients in reference treatment/ comparator	Number of deaths in reference treatment/ comparator	MA HR (95% CI) N=20	MTC HR (95% CI) N=20
Overall survival					
GEM+PLAT vs VNB+PLAT[8 9 25–28 35 21]	8	1075/1077	842/860	1.08 (0.98 to 1.20)	1.08 (0.99 to 1.18)
GEM+PLAT vs PAX+PLAT[9 11 23 28 33 34]	6	1245/1344	1053/1186	1.03 (0.94 to 1.13)	1.06 (0.97 to 1.16)
GEM+PLAT vs DOC+PLAT[34]	1	301/304	262/271	1.06 (0.89 to 1.28)	0.99 (0.87 to 1.13)
GEM+PLAT vs PEM+PLAT[4 29]	2	1084/1087	755/772	0.85 (0.73 to 1.00)	**0.85 (0.74 to 0.98)**
VNB+PLAT vs PAX+PLAT[9 19 24 28]	4	625/630	496/481	0.98 (0.83 to 1.16)	0.92 (0.68 to 1.24)
VNB+PLAT vs DOC+PLAT[10 20 22 30]	4	766/1175	607/920	0.89 (0.78 to 1.00)	0.98 (0.87 to 1.09)
VNB+PLAT vs PEM+PLAT	0	No trial data	No trial data	No trial data	0.92 (0.82 to 1.03)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT[34]	1	602/304	538/271	0.98 (0.76 to 1.27)	**0.79 (0.66 to 0.93)**
PAX+PLAT vs PEM+PLAT	0	No trial data	No trial data	No trial data	0.85 (0.63 to 1.16)
DOC+PLAT vs PEM+PLAT	0	No trial data	No trial data	No trial data	0.94 (0.81 to 1.09)
Progression-free survival					
GEM+PLAT vs VNB+PLAT[8 26]	2	269/269	312*	1.09 (0.87 to 1.38)	1.06 (0.78 to 1.66)
GEM+PLAT vs PAX+PLAT[23 34]	2	350/651	142/304†	1.17 (1.00 to 1.36)	1.23 (0.77 to 1.65)
GEM+PLAT vs DOC+PLAT[34]	1	301/304	105/114	1.15 (0.96 to 1.37)	1.08 (0.7 to 1.61)
GEM+PLAT vs PEM+PLAT[4]	1	1084/1087	NR	0.90 (0.79 to 1.02)	0.90 (0.53 to 1.52)
VNB+PLAT vs PAX+PLAT[19]	1	70/70	7/14†	**1.52 (1.06 to 2.17)**	1.16 (0.6 to 1.65)
VNB+PLAT vs DOC+PLAT[20 22]	2	168/165	92/86	0.92 (0.74 to 1.16)	1.02 (0.61 to 1.44)
VNB+PLAT vs PEM+PLAT	No trial data	No trial data	No trial data	No trial data	0.85 (0.42 to 1.51)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT[34]	1	602/304	130/263†	0.97 (0.75 to 1.24)	0.88 (0.59 to 1.52)
PAX+PLAT vs PEM+PLAT	No trial data	No trial data	No trial data	No trial data	0.73 (0.42 to 1.53)
DOC+PLAT vs PEM+PLAT	No trial data	No trial data	No trial data	No trial data	0.83 (0.43 to 1.65)

*Number of events are for both arms.
†Includes progressive disease (PD) only as PFS event (PD or death) not reported.
Bold text indicates statistically significant results.
DOC, docetaxel; GEM, gemcitabine; MA, meta-analysis; MTC, mixed treatment comparison; NSCLC, non-small cell lung cancer; PAX, paclitaxel; PFS, progression-free survival; PEM, pemetrexed; PLAT, platinum; VNB, vinorelbine.

	Table 4 Top 10 adverse events by chemotherapy regimen DOC+PLAT: Neutropenia 71.4%; Leucopenia 43.5%; Weakness 16.0%; Pneumonitis 11.5%; Anaemia 11.2%; Asthenia 10.2%; Nausea 9.9%; Vomiting 9.8%; Cancer pain 8.4%; Infection 7.5% GEM+PLAT: Granulocytopenia 48.8%; Asthenia 40.3%; Neutropenia 36.4%; Thrombocytopenia 34.6%; Anorexia 27.0%; Leucopenia 20.1%; Transfusion 18.5%; Alopecia 17.2%; Weakness 17.0%; Anaemia 16.5% PAX+PLAT: Neutropenia 62.5%; Leucopenia 31.9%; Weakness 14.5%; Cancer pain 13.2%; Nausea 10.3%; Anaemia 10.0%; Lethargy 9.4%; Thrombocytopenia 8.3%; Neuropathy 7.9%; Vomiting 7.4% PEM+PLAT: Granulocytopenia 37.9%; Blood transfusions 26.9%; Infection 16.4%; Neutropenia 15.1%; Alopecia 11.9%; Leucopenia 8.2%; Thrombocytopenia 8.1%; Anaemia 7.0%; Fatigue 6.7%; Nausea 6.2% VNB+PLAT: Neutropenia 68.3%; Leucopenia 47.2%; Oedema 24.0%; Anaemia 19.3%; Phlebitis 15.7%; Nausea/vomiting 11.5%; Vomiting 10.3%; Nausea 9.9%; Asthenia 9.4%; Pain 8.3% GEF: Aminotransferase elevation 33.8%; Appetite loss 5.3%; Rash/acne 3.3%; Toxic deaths 3.1%; Diarrhoea 3.1%; Neutropenia 2.8%; Pneumonitis 2.6%; Fatigue 2.5%; Infection 1.8%; Anaemia 1.6% DOC, docetaxel; GEF, gefitinib; GEM, gemcitabine; PAX, paclitaxel; PEM, pemetrexed; PLAT, platinum; VNB, vinorelbine. 4. **Fazit der Autoren:** The results of the review highlight that from a clinical perspective, when examining data from patients with NSCLC, it is often difficult to distinguish between approved treatments in relation to their clinical effectiveness and so the decision about which drug to use will be based on clinicians' judgement and experience. This review highlights the fact that research in this area is now predominantly focussed on histological subpopulations of NSCLC as well as molecular profiling within the NSCLC population. Eighteen out of 23 included trials investigated the treatment of any patient with NSCLC; only recently have trials included and/or reported their results using subpopulations. Recruitment into NSCLC trials will continue to change dramatically over the coming years when further subpopulations are taken into consideration and targeted agents are introduced. 5. **Hinweise durch FB Med** Der NICE Bericht ist die Langversion zu Pilkington et al. 2015
Zhang et al., 2014 [55]. Antiangiogenic Agents Combined with Chemotherapy in the First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Overall and Histology Subgroup-Specific Meta-Analysis	1. Fragestellung This study investigated the overall and histology subtype-specific results of antiangiogenic agents combined with chemotherapy versus chemotherapy alone for the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).
	2. Methodik **Population**: advanced NSCLC patients **Intervention / Komparator**: antiangiogenic agents plus chemotherapy with chemotherapy alone for first-line treatment **Endpunkte**: survival endpoints in terms of tumor response rate, PFS, and overall survival (OS); toxicity endpoints in terms of grade ¾ hematologic laboratory abnormalities and grade 3/4 general non-hematologic toxicities. **Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):** Systematische Literaturrecherche aber Zeitraum nicht angegeben. **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 13 randomized controlled trials comprising 5,451 patients were included

Table 1. Characteristics of the included trials

Study	Antiangiogenic agents	Target	Dosage	Regimen	Number of patients	Median age, years	Disease stage	ECOG PS	Region	Non-squamous, %	Follow-up time, months
Sandler et al. [16]	bevacizumab	VEGFR-1	15 mg/kg	bevacizumab + CP	417	NA	IIIB/IV	0–1	North/South America	100	19
				CP	433	NA				100	
Reck et al. (AVAiL) [17]	bevacizumab	VEGFR-1	7.5 mg/kg	bevacizumab + CCG	345	57	IIIB/IV	0–1	worldwide	100	33
				CCG + placebo	347	59				100	
Niho et al. (JO19907) [18]	bevacizumab	VEGFR-1	15 mg/kg	bevacizumab + CP	121	61	IIIB/IV	0–1	Japan	100	34
				CP	59	60				100	
Johnson et al. [9]	bevacizumab	VEGFR-1	15 mg/kg	bevacizumab + CP	35	NA	IIIB/IV	0–2	North America	78.1	57.8
				CP	32	NA				91.4	
Zhou et al (BEYOND) [19]	bevacizumab	VEGFR-1	15 mg/kg	bevacizumab + CP	138	NA	–	0–1	China	100	–
				CP+ placebo	138	NA				100	
Han et al. [20]	endostar	neovascular endothelial cells	7.5 mg/m^2/d	endostar + CP	61	49	IIIB/IV	0–2	China	62.3	38
				CP + placebo	61	38				77	
Goss et al. (BR24) [14]	cediranib	VEGFR-1,2,3, PDGFR, FGFR	30 mg/d	cediranib + CP	126	60	IIIB/IV	0–1	worldwide	81	24
				CP + placebo	125	58				74	
Dy et al. (N0528) [21]	cediranib	VEGFR-1,2,3, PDGFR, FGFR	30 mg/d	cediranib + CG	58	65	IIIB/IV	0–1	North America	84.5	51
				CG	29	64				72.4	
Scagliotti et al. (MONET1) [22]	motesanib	VEGFR-1,2,3, PDGFR, Kit	125 mg/d	motesanib + CP	541	60	IIIB/IV	0–1	Europe, East Asia	100	41
				CP + placebo	549	60				100	
Scagliotti et al. [15]	sorafenib	VEGFR-2,3, PDGFR-β, Flt-3, c-Kit	400 mg bid	sorafenib + CP	464	62	IIIB/IV	0–1	worldwide	77	20
				CP + placebo	462	63				75	
Wang et al. [23]	sorafenib	VEGFR-2,3, PDGFR-β, Flt-3, c-Kit	400 mg bid	sorafenib + CCG	18	54	IIIB/IV	0–1	China	83.3	40
				CCG + placebo	12	56				83.3	
Paz-Ares et al. [24]	sorafenib	VEGFR-2,3, PDGFR-β, Flt-3, c-Kit	400 mg bid	sorafenib + CCG	385	60	IIIB/IV	0–1	Europe, Asia	100	38
				CCG + placebo	387	58				100	
Heymach et al. [25]	vandetanib	VEGFR-2,3, EGFR, RET	300 mg/d	vandetanib + CP	56	60	IIIB/IV	0–1	Europe, North America, South Africa	80	32
				CP + placebo	52	59				71	

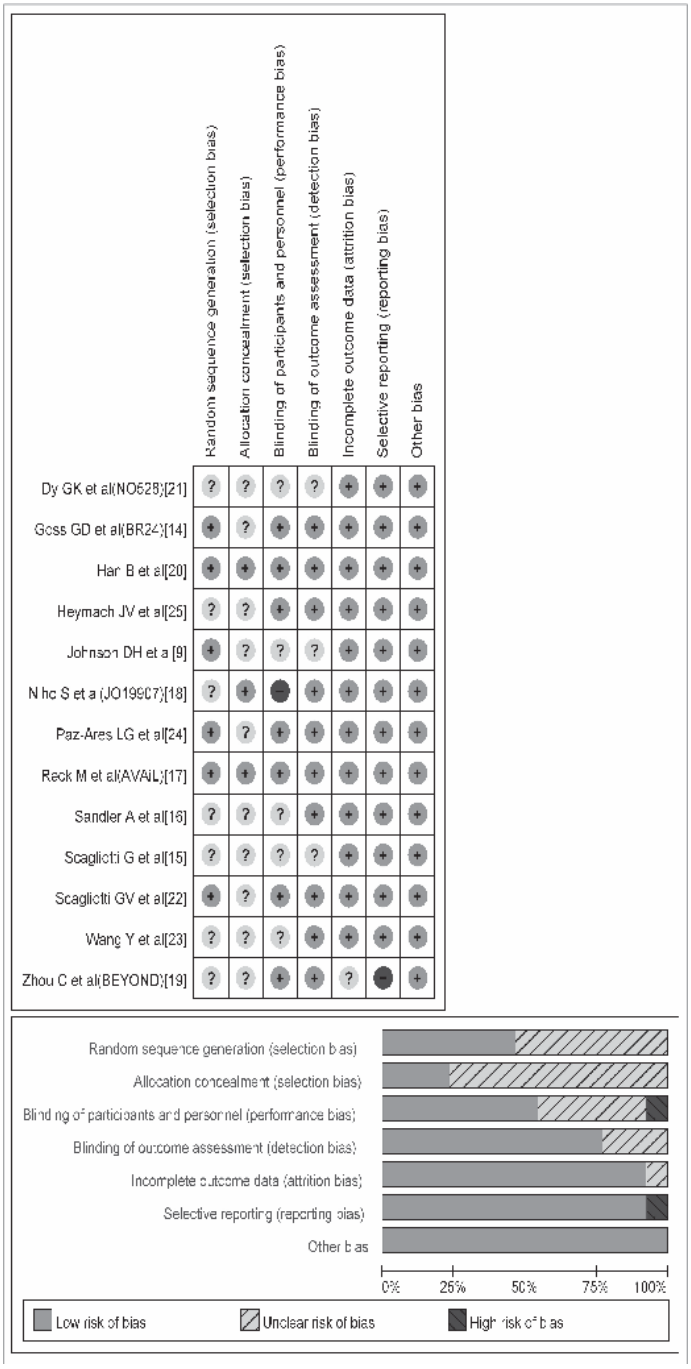
VEGFR = Vascular endothelial growth factor receptor, PDGFR = platelet-derived growth factor receptor, FGFR = fibroblast growth factor receptor, EGFR = epidermal growth factor receptor, bid = twice daily, CP = carboplatin and paclitaxel, CG = carboplatin and gemcitabine, CCG = cisplatin and gemcitabine, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, NA = not available, PS = performance status.

<u>Qualitätsbewertung der Studien:</u> The risk of bias in each trial was assessed according to Cochrane methodology, considering randomization, allocation concealment, blinding, completeness of follow-up, selective reporting, and other biases. A forest plot demonstrating the risks of bias was generated by Review Manager.

3. Ergebnisdarstellung

Qualität der Studien: In general, the overall methodological quality of the included studies was good. All the included trials applied randomization, but 7 of them did not describe the method of the sequence generation process for randomization. 10 trials did not report adequate concealment of the allocation of outcome

assessments, which might bring selective bias in these trials. Of the 13 included studies, 7 studies applied the method of blinding, 5 did not mention blinding, and 1 was an open-label study. Without double-blinding, high performance bias may appear. Most of the trials mentioned the missing of outcome data; however, the reasons and the proportions of the missing data were unlikely to be related to the true outcomes of the survival and adverse effects. 1 trial did not report the prespecified primary outcome in the present publication, which may produce reporting biases.



- The meta-analysis showed a higher response rate (risk ratio (RR) 0.63, 95% confidence interval (CI) 0.53–0.74) and a significantly prolonged PFS (hazard ratio (HR) 0.75, 95% CI 0.66–0.85) and OS (HR 0.92, 95% CI 0.86–0.98) in

	the groups combining antiangiogenic agents with chemotherapy versus the chemotherapy alone groups. • In the histology subgroup analysis, treatment with antiangiogenic agents plus chemotherapy significantly improved the RR, PFS, and OS as compared with the chemotherapy groups in patients with nonsquamous NSCLC, but not in those with squamous NSCLC. • The risk of grade 3/4 thrombocytopenia, hypertension, bleeding, proteinuria, rash, diarrhea, fatigue, headache, anorexia, and febrile neutropenia was significantly increased in the antiangiogenic agent combination groups as compared with the chemotherapy groups
	4. Fazit der Autoren: Our findings demonstrated that the use of antiangiogenic agents in addition to chemotherapy is a valid option for the first-line treatment of advanced NSCLC, but only in the nonsquamous-cell carcinoma population. However, future clinical studies are still needed to further analyze the efficiency of antiangiogenic agent-based therapies according to subgroups of nonsquamous-histology NSCLC, namely the large-cell and adenocarcinoma histology subgroups. Moreover, biomarkers for selecting patients more suitable for the treatment with antiangiogenic agents also need to be identified in the future.
Yan et al., 2015 [53]. The Efficacy of synchronous Combination of Chemotherapy and EGFR TKIs for the First-Line Treatment of NSCLC: A Systematic Analysis.	1. Fragestellung This systematic review was conducted to compare the efficacy and safety of the synchronous combination of these two treatments with EGFR TKIs or chemotherapy alone in advanced NSCLC.
	2. Methodik Population: NSCLC patients Intervention/Komparator: combination of EGFR TKIs and chemotherapy by synchronous mode vs. EGFR TKIs or chemotherapy alone as the first-line treatment Endpunkte: OS or PFS Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Literaturrecherche bis 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): A total of 6 randomized controlled trials (RCTs) including 4675 patients were enrolled in the systematic review Five studies compared combination therapy with chemotherapy alone, and two studies compared combination therapy with EGFR TKI monotherapy, and one study compared the efficacy between the three groups. In the six studies, the chemotherapy regimens included gemcitabine/ cisplatin, paclitaxel/carboplatin, and gemcitabine alone,

	whereas the EGFR TKIs applied in the six studies were gefitinib and erlotinib. Qualitätsbewertung der Studien: The quality of the inclusive RCTs was evaluated according to the Cochrane Handbook
	3. Ergebnisdarstellung • The meta-analysis demonstrated that the synchronous combination group of chemotherapy and EGFR TKIs did not reach satisfactory results; there was no significant difference in overall survival (OS), time to progression (TTP) and objective response rate (ORR), compared with monotherapy (OS: HR = 1.05, 95%CI = 0.98–1.12; TTP: HR = 0.94, 95%CI = 0.89–1.00; ORR: RR = 1.07, 95%CI = 0.98–1.17), and no significant difference in OS and progression-free survival (PFS), compared with EGFR TKIs alone (OS: HR = 1.10, 95% CI = 0.83–1.46; PFS: HR = 0.86, 95% CI = 0.67–1.10). • The patients who received synchronous combined therapy presented with increased incidences of grade 3/4 anemia (RR = 1.40, 95% CI = 1.10–1.79) and rash (RR = 7.43, 95% CI = 4.56–12.09), compared with chemotherapy, grade 3/4 anemia (RR = 6.71, 95% CI = 1.25–35.93) and fatigue (RR = 9.60, 95% CI = 2.28–40.86) compared with EGFR TKI monotherapy compared with chemotherapy, grade 3/4 anemia (RR = 6.71, 95% CI = 1.25–35.93) and fatigue (RR = 9.60, 95% CI = 2.28–40.86) compared with EGFR TKI monotherapy
	4. Fazit der Autoren: The synchronous combination of chemotherapy and TKIs is not superior to chemotherapy or EGFR TKIs alone for the first-line treatment of NSCLC. 5. Hinweise durch FB Med the studies did not report the data of patients with EGFR mutations, EGFR wild-type, adenocarcinoma and squamous cell carcinoma.
Xiao et al., 2016 [51]. Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and	1. Fragestellung To assess the efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) through a trial-level meta-analysis.
	2. Methodik Population: chemotherapy-naïve advanced nonsquamous NSCLC patients Intervention/ Komparator: Trials that investigating PPC or comparing efficacy of PPC with other platinum-based doublet chemotherapy Endpunkte: ORR, PFS; OS Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Literaturrecherche zwischen 1990 und 2015

meta-analysis Siehe auch: **Zhou JG et al. 2015 [58].** Treatment on advanced NSCLC: platinum-based chemotherapy plus erlotinib or platinum-based chemotherapy alone? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials	Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): A total of 2,551 patients with advanced nonsquamous NSCLC from 10 trials Qualitätsbewertung der Studien: Mittels Jadad scale.
	3. Ergebnisdarstellung Qualität der Studien: Four of the included trials did not mention the blinding of allocation clearly in the randomization process and thus had Jadad scores of 3. • Overall, a total of 1,565 patients with advanced nonsquamous NSCLC receiving PPC and 986 with other platinum-based doublet chemotherapy were included; the pooled median PFS and OS were 5.7 and 16.05 months, respectively. • A total of 680 patients from seven trials receiving PPC as first-line chemotherapy were included for ORR analysis. The pooled overall response rate was 37.8% (95% CI: 31.7%–44.3%). There was significant heterogeneity between the trials ($I2$=56.9%, P=0.031), and the pooled overall response was performed using a random-effects model. • All of the four RCTs reported OS data. The pooled results demonstrated that PPC significantly improved OS in comparison with other platinum-based doublet chemotherapy treatments (0.86, 95% CI: 0.77–0.97, P=0.01) using a fixed-effects model ($I2$=0%, P=0.65). • Two of four RCTs reported PFS data. The pooled hazard ratio for PFS demonstrated that PPC tends to improve PFS by giving HR 0.90(not significant), compared with other platinum-based doublet chemotherapy in advanced nonsquamous NSCLC patients. There was no significant heterogeneity between trials ($I2$=0%, P=0.95), and the pooled HR for PFS was performed by using fixed-effects model.
	5. Fazit der Autoren: In conclusion, pemetrexed plus platinum doublet regimen is an efficacious treatment for advanced nonsquamous NSCLC patients. Our findings support the use of pemetrexed plus platinum doublet regimens as first-line treatment in advanced nonsquamous NSCLC patients because of its potential survival benefits. Further investigation of this regimen as first-line treatment in nonsquamous NSCLC patients is still warranted.
Zhou JG et al. 2015 [58]. Treatment on advanced NSCLC: platinum-based chemotherapy plus erlotinib or platinum-based chemotherapy	1. Fragestellung to assess the potential of erlotinib plus platinum based chemotherapy relative to platinum-based chemotherapy alone for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC).
	2. Methodik **Population:** advanced NSCLC **Intervention**: erlotinib plus platinum-based chemotherapy **Komparator**: platinum-based chemotherapy alone

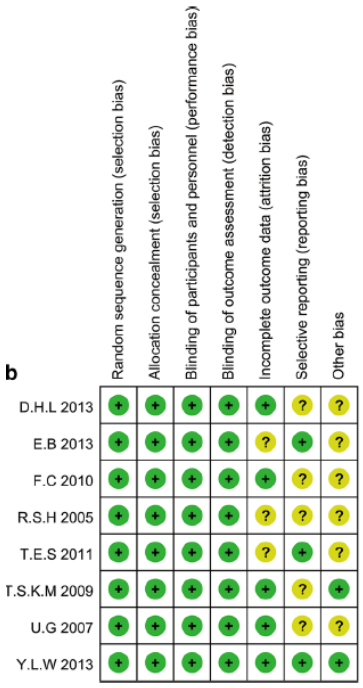
alone? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials Siehe auch: **Wang F et al., 2012 [49].** Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials	**Endpunkte**: OS, ORR, PFS **Suchzeitraum**: 2000-2014 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 8 **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane risk of bias. Mittlere bis gute Qualität.
	3. Ergebnisdarstellung Qualität der Studien: 

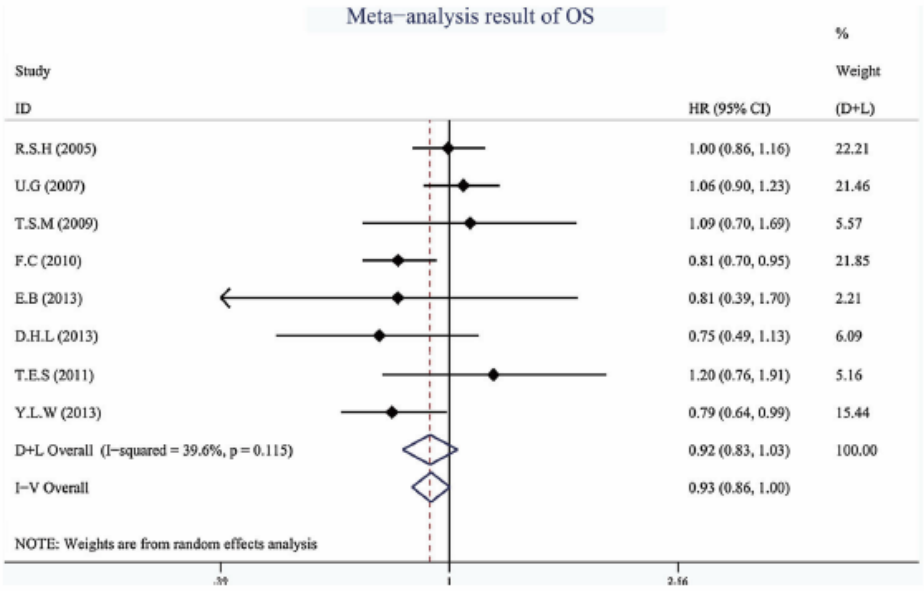
Table 1 Main characteristics of the studies

References	Phase	Line of treat	Intervention regimen	Control regimen	Participants	Median age (years)	Stage IIIB (n, %)	PFS HR (95 % CI)	OS HR (95 % CI)
Herbst et al. [26]	III	1	Erl 150 mg/day plus Car AUC = 6 D1 and Pac 200 mg/m^2 D1	Car AUC = 6 D1 and Pac 200 mg/m^2 D1, 6 cycle	180/164	62.6/62.7	84 (46.7)/96 (58.5)	NG	0.99 (0.86–1.16)
Gatzemeier et al. [25]	III	NG	Erl 150 mg/day plus (Gem 1,250 mg/m^2 D1,8 and Cis 80 mg/m^2 D1)*6 cycles	Gem 1,250 mg/m^2 D1,8 and Cis 80 mg/m^2 D1)*6 cycles	579/580	61/60	242 (41.8)/225 (38.8)	0.98 (0.86–1.11)	1.06 (0.90–1.23)
Mok et al. [24]	II	1	Erl 150 mg/day plus (Gem 1,250 mg/m^2 D1,8 and either Cis75 mg/m^2 D1 or Car AUC = 5, D1)	Gem 1,250 mg/m^2 D1,8 and either	57.5/57	76/78	13 (17.1)/16 (20.5)	0.71 (0.62–0.82)	1.09 (0.70–1.69)
Cappuzzo et al. [23]	III	1	Erl 150 mg/day plus select one of seven standard chemotherapy regimens	Cis75 mg/m^2 D1 or Car AUC = 5, D1	438/451	60/60	116 (26.5)/109 (24.2)	NG	0.81 (0.70–0.95)
Boutsikou et al. [21]	III	NG	Erl 150 mg/day plus (Doc 100 mg/m^2 and Car AUC = 5.5 q28d*4)	Doc 100 mg/m^2 and Car AUC = 5.5 q28d*4	52/61	62.5/65	13 (25.0)/10 (16.4)	NG	0.81 (0.39–1.70)
Lee et al. [20]	II	2	Erl 150 mg/day plus Pem 500 mg/m^2 D1 q21d	Pem 500 mg/m^2 D1 q21d	78/80	55.8/55.9	6 (7.7)/11 (13.8)	0.58 (0.39–0.85)	0.75 (0.49–1.13)
Stinchcombe et al. [22]	II	1	Erl 150 mg/day plus Gem 1,200 mg/m^2 D1,8 q21d	Gem 1,200 mg/m^2 D1,8 q21d	51/44	78/74	10 (19.6)/11 (25.0)	0.87 (0.60–1.27)	1.20 (0.76–1.91)
Wu et al. [3]	III	1	Erl 150 mg/day plus Gem 1,250 mg/m^2 D1,8, six cycles and Car AUC = 5 or Cis 75 mg/m^2, D1	Gem 1,250 mg/m^2, d1,8, six cycles and Car AUC = 5 or Cis 75 mg/m^2, D1	226/255	59/57.3	21 (9.3)/24 (10.7)	0.57 (0.47–0.69)	0.79 (0.64–0.99)

E erlotinib, *G* gemcitabine, *D* docetaxel, *Pr* pralatrexate, *Ca* carboplatin, *V* vinorelbine, *Ci* cisplatin, *Pa* paclitaxel, *Pe* pemetrexed, *NG* not given, *OSR* one-year survival rates, *ORR* objective response rate

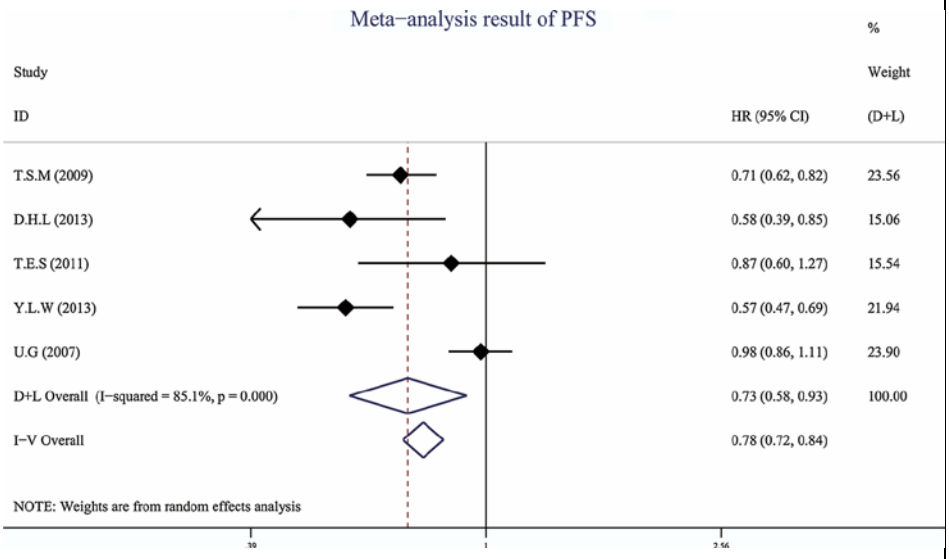
Overall survival:

A total of eight RCTs regarding OS were incorporated into this meta-analysis. The heterogeneity test indicated that a fixed effect model could be selected (I^2 = 39.6 %, P = 0.115). The pooled results showed that there was no significant difference between the two groups (HR 0.93; 95 % CI 0.86, 1.00; P = 0.170)



PFS:

The heterogeneity test indicated that a random effect model could be selected (I^2 = 85.1 %, P<0.0001). The meta-analysis showed that the pooled HR was 0.73 (95 % CI = 0.58, 0.93), P = 0.009) and without statistical significance was identified in terms of the erlotinib platinum-based chemotherapy regimen relative to the platinum-based chemotherapy alone



4. Fazit der Autoren: In summary, the current available evidence suggests that erlotinib lacks the potential to improve OS. PFS and objective response rate could be improved by using erlotinib plus chemotherapy in patients with advanced NSCLC. Finally, smoking status and histological type are important evaluation factors that should be considered for evaluating clinical therapy and prognosis.

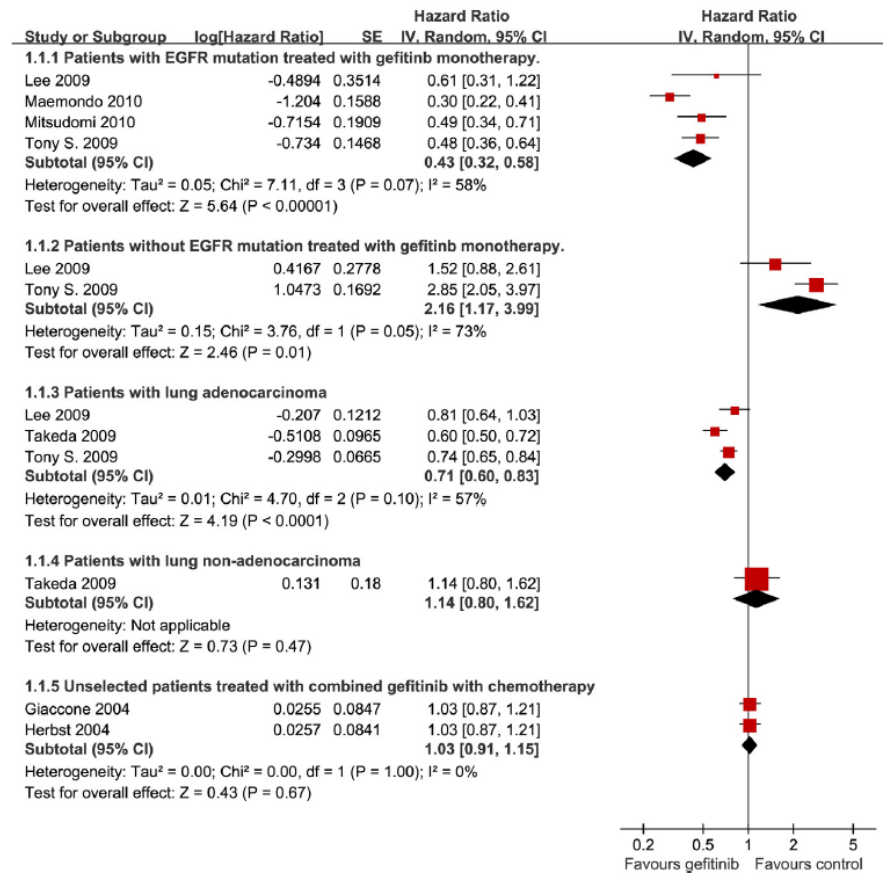
   This is a systematic review and meta-analysis to further evaluate the efficacy of erlotinib plus platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC. The present systematic review and meta-analysis suggested that erlotinib combined with platinum-based chemotherapy was beneficial for advanced NSCLC patient with

	EGFR mutation compared with platinum-based chemotherapy alone regime.
Wang F et al., 2012 [49]. 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 **Sheng Z et al., 2015 [45].** EGFR-TKIs combined with chemotherapy versus EGFR-TKIs single agent as first-line treatment for molecularly selected patients with non-small cell lung cancer	1. Fragestellung To define the efficacy of gefitinib in chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer, we carried out a meta-analysis of randomized controlled trials.
	2. Methodik **Population:** advanced NSCLC, patients with known EGFRmutation status **Intervention:** gefitinib therapy as first-line treatment **Komparator:** conventional therapy **Endpunkte:** PFS, OS **Suchzeitraum:** bis 01/2011 **Anzahl eingeschlossene Studien/Ptienten (Gesamt):** 7 (4656) **Qualitätsbewertung der Studien:** criterions: (1) generation of allocation concealment, (2) description of drop-outs, (3) masking of randomisation, intervention, outcome assessment, (4) intention-to-treat analyses, (5) final analysis reported. Each criterionwas rated as yes, no or unclear. **Heterogenitätsuntersuchungen:** I^2
	3. Ergebnisdarstellung Characteristics of included studies

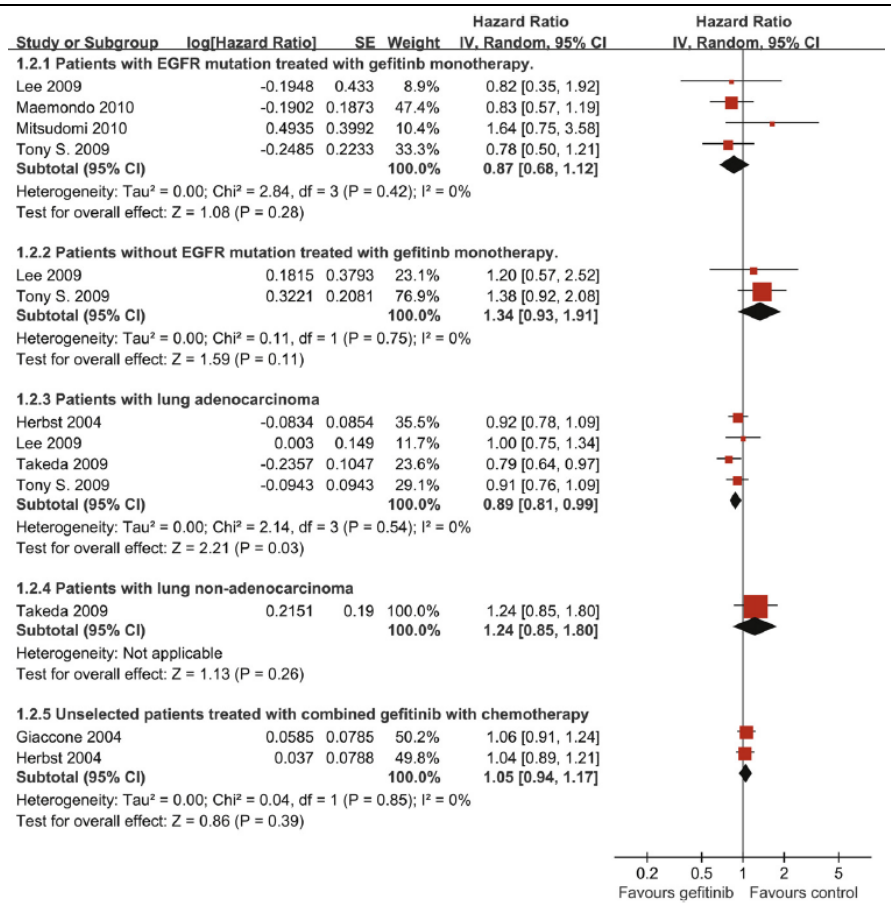
References		n	Gender (%)		Age (year)	Therapy regimen	Patient selection*	Publication status	Follow-up period	Ethnicity
			Male	Female						
Gefitinib monotherapy versus platinum-doublet chemotherapy										
[14]	E	115	36.8	63.2	63.9 ± 7.7	G	Yes	Published	527 days	Asian
	C	115	36.0	64.0	62.6 ± 8.9	PC ≥ 3 cycles				
[11]	E	86	31.4	68.6	64 (34–74)	G	Yes	Published	81 days	Asian
	C	86	30.2	69.8	64 (41–75)	CD × (3–6) cycles				
[16]	E	609	20.5	79.5	57 (24–84)	G	Yes	Published	5.6 months	Asian
	C	608	20.9	79.1	57 (25–84)	PC × 6 cycles				
[15]	E	159	–	–	–	G	Yes	Abstract	–	Asian
	C	150				GC × 9 cycles				
Gefitinib combined with systemic chemotherapy										
[10]	E_1	365	72.1	27.9	61 (31–85)	(GC + G) × 6 cycles, then G	No	Published	15.9 months	White†
	E_2	365	76.7	23.3	59 (34–83)	(GC + G) × 6 cycles, then G				
	C	363	72.2	27.8	61 (33–81)	GC × 6 cycles				
[9]	E_1	347	59.9	40.1	62 (26–82)	(PC + G) × 6 cycles, then G	No	Published	>12 months	White†
	E_2	345	57.7	42.3	61 (27–86)	(PC + G) × 6 cycles, then G				
	C	345	61.4	38.6	63 (31–85)	PC × 6 cycles				
Gefitinib sequential therapy after chemotherapy										
[13]	E	300	64.0	36.0	62 (25–74)	PD × 3 cycles, then G	No	Published	2 years	Asian
	C	298	64.1	35.5	63 (35–74)	PD × 6 cycles				

G, continued gefitinib; PC, paclitaxel carboplatin; CD, cisplatin docetaxel; GC, gemcitabine cisplatin; PD, continued platinum-doublet chemotherapy.
* Patients were selected molecularly or clinically.
† Most patients.

PFS


Hazard Ratio
Hazard Ratio
Study or Subgroup log[Hazard Ratio] SE IV, Random, 95% CI
IV, Random, 95% CI
1.1.1 Patients with EGFR mutation treated with gefitinb monotherapy.
Lee 2009 -0.4894 0.3514 0.61 [0.31, 1.22]
Maemondo 2010 -1.204 0.1588 0.30 [0.22, 0.41]
Mitsudomi 2010 -0.7154 0.1909 0.49 [0.34, 0.71]
Tony S. 2009 -0.734 0.1468 0.48 [0.36, 0.64]
Subtotal (95% CI) 0.43 [0.32, 0.58]
Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 7.11, df = 3 (P = 0.07); I² = 58%
Test for overall effect: Z = 5.64 (P < 0.00001)
1.1.2 Patients without EGFR mutation treated with gefitinb monotherapy.
Lee 2009 0.4167 0.2778 1.52 [0.88, 2.61]
Tony S. 2009 1.0473 0.1692 2.85 [2.05, 3.97]
Subtotal (95% CI) 2.16 [1.17, 3.99]
Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 3.76, df = 1 (P = 0.05); I² = 73%
Test for overall effect: Z = 2.46 (P = 0.01)
1.1.3 Patients with lung adenocarcinoma
Lee 2009 -0.207 0.1212 0.81 [0.64, 1.03]
Takeda 2009 -0.5108 0.0965 0.60 [0.50, 0.72]
Tony S. 2009 -0.2998 0.0665 0.74 [0.65, 0.84]
Subtotal (95% CI) 0.71 [0.60, 0.83]
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 4.70, df = 2 (P = 0.10); I² = 57%
Test for overall effect: Z = 4.19 (P < 0.0001)
1.1.4 Patients with lung non-adenocarcinoma
Takeda 2009 0.131 0.18 1.14 [0.80, 1.62]
Subtotal (95% CI) 1.14 [0.80, 1.62]
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.73 (P = 0.47)
1.1.5 Unselected patients treated with combined gefitinib with chemotherapy
Giaccone 2004 0.0255 0.0847 1.03 [0.87, 1.21]
Herbst 2004 0.0257 0.0841 1.03 [0.87, 1.21]
Subtotal (95% CI) 1.03 [0.91, 1.15]
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 1 (P = 1.00); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.43 (P = 0.67)
0.2 0.5 1 2 5
Favours gefitinib Favours control

OS

	 4. Fazit der Autoren: In conclusion, 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.
Sheng Z et al., 2015 [45]. EGFR-TKIs combined with chemotherapy versus EGFR-TKIs single agent as first-line treatment for molecularly selected patients with non-small cell lung cancer **Petrelli F et al., 2012 [38].** Efficacy of	1. Fragestellung EGFR-TKIs added to chemotherapy and EGFR-TKIs single agent have been used as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer patients with and without EGFR mutations. However, direct head-to-head comparison between them is still lacking. We performed indirect comparisons to assess the treatment effects of EGFR-TKIs added to chemotherapy versus EGFR-TKIs alone via common comparator of standard chemotherapy in both subgroups.
	2. Methodik **Population:** advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV) **Intervention:** first-generation EGFR-TKIs (erlotinib or gefitinib) **Komparator:** control: standard platinum doublet chemotherapy as firstline treatment **Endpunkte:** PFS, OS **Suchzeitraum:** bis 09/2014 **Anzahl eingeschlossene Studien/Ptienten (Gesamt):** 12 (2031) **Qualitätsbewertung der Studien:** Two reviewers (Z.X.S. and Y.X.Z.)

EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With EGFR-Mutated Non–Small- Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 13 Randomized Trials	independently assessed the quality of selected studies using the following criteria: (1) generation of allocation concealment, (2) description of dropouts, (3) masking of randomization, intervention, outcome assessment, and (4) intention-to-treat (ITT) analyses. Each criterion was rated as yes, no, or unclear. **Heterogenitätsuntersuchungen:** I^2
	3. Ergebnisdarstellung

Table 1 Demographic characteristics of patients

Study name (Ref)	No. of EGFR$^-$	No. of EGFR$^+$	Therapy regimen	EGFR assessment method
EGFR-TKIs versus Chemotherapy				
First-SIGNAL [3]	54	43	Gefitinib versus CisG	Direct sequencing
IPASS [4, 5]	176	261	Gefitinib versus CP	ARMS
WJTOG3405 [6, 7]	0	172	Gefitinib versus CisD	Direct sequencing, PCR clamp
NEJ002[b] [8, 9]	0	228	Gefitinib versus CP	PCR clamp
GTOWG[a] [10]	75	10	Erlotinib versus CV	Direct sequencing
TORCH [11]	236	39	Erlotinib versus CisG	Direct sequencing/fragment analysis/MS
EURTAC [12]	0	173	Erlotinib versus platinum-G or platinum-D	Direct sequencing
OPTIMAL [13, 14]	0	154	Erlotinib versus CG	Direct sequencing
EGFR-TKIs + Chemotherapy				
INTACT 1 [15, 16]	280	32	Gefitinib + CisG versus CisG	Direct sequencing
INTACT 2 [16, 17]			Gefitinib + CP versus CP	
TALENT [18, 19]	NA	NA	Erlotinib + CisG versus CisG	NA
TRIBUTE [20]	198	29	Erlotinib + CP versus CP	Direct sequencing

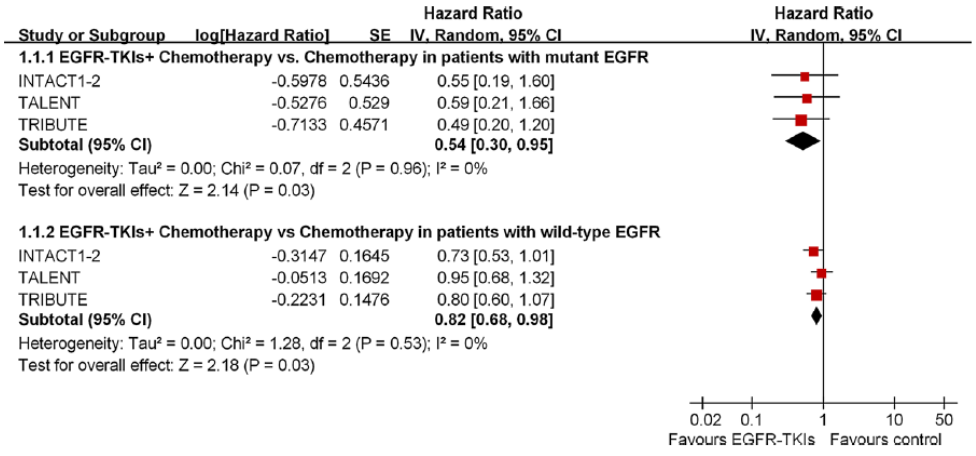
ARMS amplification refractory mutation system, *CisG* cisplatin–gemcitabine, *CP* carboplatin–paclitaxel, *CV* carboplatin–vinorelbine, *CisD* cisplatin–docetaxel, *CG* carboplatin–gemcitabine, *G* gemcitabine, *D* docetaxel, *EGFR*$^+$ presence of epidermal growth factor receptor mutation, *EGFR*$^-$ absence of epidermal growth factor receptor mutation, *NA* not available, *PCR* polymerase chain reaction. EGFR mutation based on exon 19 and exon 21 only

[a] Trials reported in abstract format

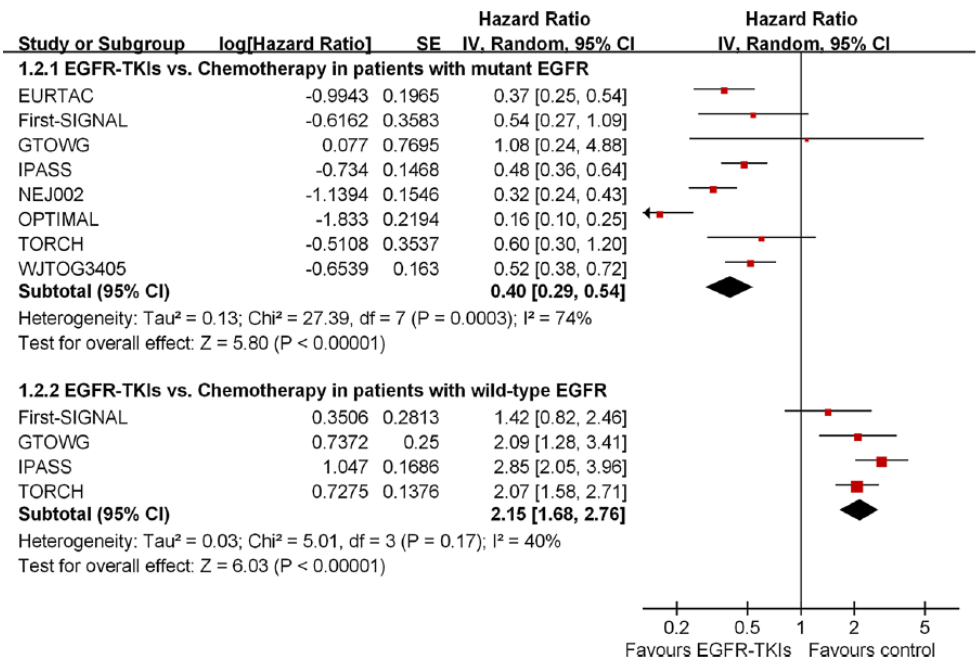
[b] Median age not available; mean age calculated instead

PFS

Meta-analysis of the treatment effects (**EGFR-TKIs added to chemotherapy versus chemotherapy alone**) on progression-free survival (PFS) in previously untreated advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations. HR hazard ratio, CI 95 % confidence interval. Random, random-effects model

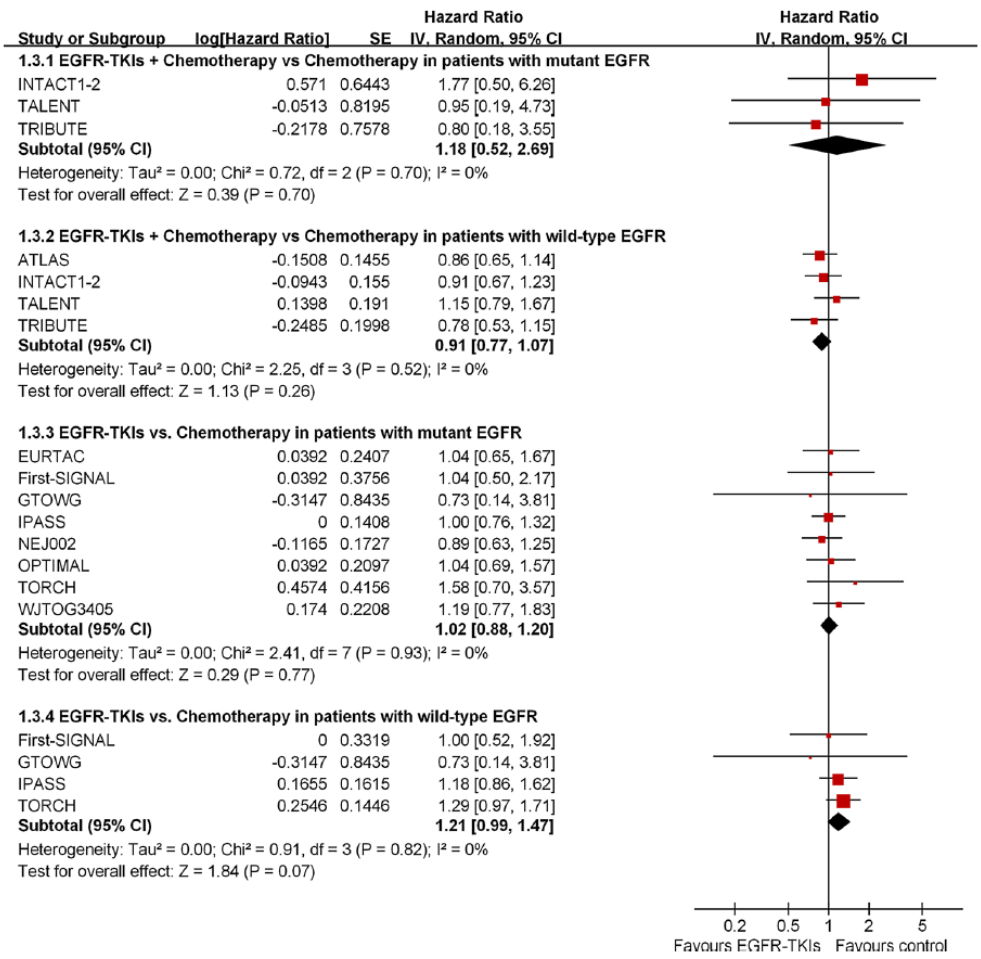


Meta-analysis of the treatment effects (**EGFR-TKIs single agent versus chemotherapy**) on progressionfree survival (PFS) in previously untreated advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations. HR hazard ratio, CI 95 % confidence interval. Random, random-effects model

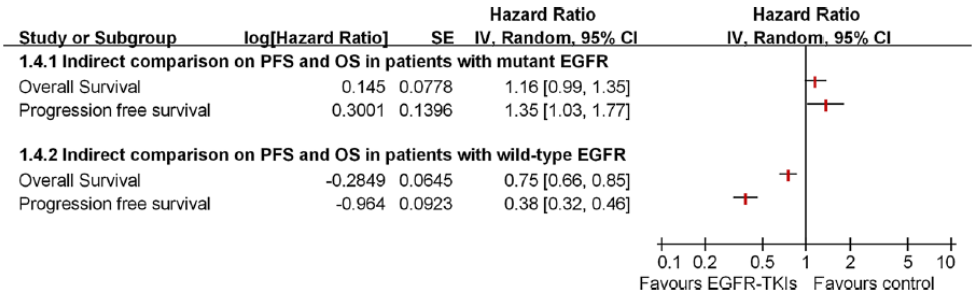


OS

Meta-analysis of the treatment effects (EGFR-TKIs arms versus chemotherapy) on overall survival (OS) in previously untreated advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations. HR hazard ratio, CI 95 % confidence interval. Random, random-effects model



Indirect comparison of chemotherapy added to EGFR-TKIs versus EGFR-TKIs single agent on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in previously untreated advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations. HR hazard ratio, CI 95 % confidence interval. Random, random-effects model



4. Fazit der Autoren: In summary, addition of chemotherapy to EGFR-TKIs as first-line treatment did confer an additive benefit over EGFR-TKIs alone in patients with wild-type EGFR tumors, but was inferior to EGFR-TKIs alone in patients with mutant EGFR tumors.

Petrelli F et al., 2012 [38].

Efficacy of

1. Fragestellung

Advanced non–small-cell lung cancer (NSCLC) harboring activating mutations of epidermal growth factor receptor (EGFR) are particularly sensitive to tyrosine kinase inhibitors (TKIs), namely erlotinib and gefitinib. The purpose of

EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With EGFR-Mutated Non–Small- Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 13 Randomized Trials **OuYang P-Y et al., 2013 [37].** Combination of EGFR-TKIs and Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced NSCLC: A Meta-Analysis	this metaanalysis was to evaluate the benefit of EGFR TKIs in EGFR-mutated NSCLCs.
	2. Methodik **Population:** previously untreated or pretreated patients with advanced/ metastatic NSCLC subpopulation of patients carrying an activating *EGFR* mutation (mainly exon 19 deletions or exon 21 point mutations) **Intervention:** gefitinib or erlotinib (either in the first-line setting or in subsequent treatment settings) **Komparator:** chemotherapy, placebo, or best supportive care **Endpunkte:** objective response rate, PFS, and OS **Suchzeitraum:** bis 08/2011 **Anzahl eingeschlossene Studien/Ptienten (Gesamt):** 14 (10433) • N=8 first line • N=1 maintenance • N=4 second line **Qualitätsbewertung der Studien:** keine Angaben **Heterogenitätsuntersuchungen:** I^2 statistic
	3. Ergebnisdarstellung *Studiencharakteristika vgl. Anlage* **ORR (all trials and treatment line)**

A

Study or Subgroup	Experimental Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
7.3.2 meta-analysis of RR for response rate							
Eberhard 2005	8	15	3	14	3.3%	2.49 [0.82, 7.55]	2005
Bell 2005	17	23	4	9	6.1%	1.66 [0.77, 3.59]	2005
Kris ISEL 2009	8	21	0	5	0.6%	4.64 [0.31, 69.37]	2009
Kris V 15-32 2009	11	16	7	15	8.0%	1.47 [0.78, 2.78]	2009
Mok IPASS 2009	94	132	61	129	20.6%	1.51 [1.22, 1.86]	2009
Douillard INTEREST 2009	9	22	5	22	4.6%	1.80 [0.72, 4.52]	2009
Maemondo 2010	84	114	35	114	17.3%	2.40 [1.78, 3.23]	2010
Zhou 2010	68	82	26	72	16.4%	2.30 [1.66, 3.17]	2010
Mitsudomi 2010	36	58	19	59	13.0%	1.93 [1.26, 2.94]	2010
Rosell EURTAC 2011	50	86	13	87	10.1%	3.89 [2.28, 6.63]	2011
Subtotal (95% CI)		**569**		**526**	**100.0%**	**2.06 [1.66, 2.56]**	
Total events	385		173				
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.05$; $\chi^2 = 17.40$, $df = 9$ ($p = .04$); $I^2 = 48\%$							
Test for overall effect: Z = 6.53 ($p < .00001$)							
Total (95% CI)		**569**		**526**	**100.0%**	**2.06 [1.66, 2.56]**	
Total events	385		173				
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.05$; $\chi^2 = 17.40$, $df = 9$ ($p = .04$); $I^2 = 48\%$							
Test for overall effect: Z = 6.53 ($p < .00001$)							
Test for subgroup differences: Not applicable							

Risk Ratio M-H, Random, 95% CI

0.02 0.1 1 10 50

Favors control Favors experimental

B

Study or Subgroup	Experimental Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
7.3.1 meta-analysis of RR for response rate (1st-line trials)							
Eberhard 2005	8	15	3	14	1.7%	2.49 [0.82, 7.55]	2005
Bell 2005	17	23	4	9	3.2%	1.66 [0.77, 3.59]	2005
Mok IPASS 2009	94	132	61	129	34.7%	1.51 [1.22, 1.86]	2009
Maemondo 2010	84	114	35	114	19.7%	2.40 [1.78, 3.23]	2010
Zhou 2010	68	82	26	72	15.6%	2.30 [1.66, 3.17]	2010
Mitsudomi 2010	36	58	19	59	10.6%	1.93 [1.26, 2.94]	2010
Rosell EURTAC 2011	50	86	13	87	7.3%	3.89 [2.28, 6.63]	2011
Subtotal (95% CI)		**510**		**484**	**92.7%**	**2.09 [1.82, 2.39]**	
Total events	357		161				
Heterogeneity: $\chi^2 = 16.11$, $df = 6$ ($p = .01$); $I^2 = 63\%$							
Test for overall effect: Z = 10.52 ($p < .00001$)							
7.3.2 meta-analysis of RR for response rate (2nd-line trials)							
Douillard INTEREST 2009	9	22	5	22	2.8%	1.80 [0.72, 4.52]	2009
Kris V 15-32 2009	11	16	7	15	4.1%	1.47 [0.78, 2.78]	2009
Kris ISEL 2009	8	21	0	5	0.4%	4.64 [0.31, 69.37]	2009
Subtotal (95% CI)		**59**		**42**	**7.3%**	**1.79 [1.04, 3.09]**	
Total events	28		12				
Heterogeneity: $\chi^2 = 0.84$, $df = 2$ ($p = .66$); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: Z = 2.09 ($p = .04$)							
Total (95% CI)		**569**		**526**	**100.0%**	**2.07 [1.81, 2.36]**	
Total events	385		173				
Heterogeneity: $\chi^2 = 17.40$, $df = 9$ ($p = .04$); $I^2 = 48\%$							
Test for overall effect: Z = 10.69 ($p < .00001$)							
Test for subgroup differences: $\chi^2 = .29$, $df = 1$ ($p = .59$); $I^2 = 0\%$							

Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI

0.02 0.1 1 10 50

Favors control Favors experimental

PFS (all trials)

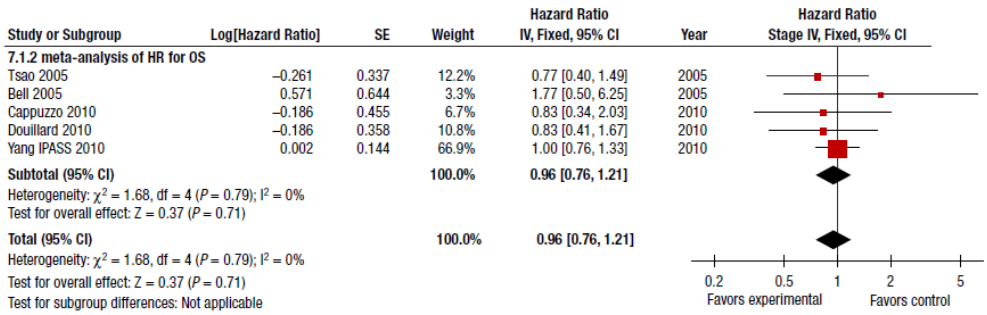
Study or Subgroup	Log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI	Year
7.2.1 meta-analysis of HR for PFS					
Bell 2005	–0.916	0.288	11.9%	0.40 [0.23, 0.70]	2005
Mok 2009	–0.734	0.147	16.2%	0.48 [0.36, 0.64]	2009
Cappuzzo 2010	–2.303	0.468	7.5%	0.10 [0.04, 0.25]	2010
Maemondo 2010	–1.204	0.159	15.9%	0.30 [0.22, 0.41]	2010
Zhou 2010	–1.833	0.244	13.2%	0.16 [0.10, 0.26]	2010
Douillard 2010	–1.833	0.582	5.6%	0.16 [0.05, 0.50]	2010
Mitsudomi 2010	–0.715	0.191	14.9%	0.49 [0.34, 0.71]	2010
Rosell EURTAC 2011	–0.994	0.196	14.7%	0.37 [0.25, 0.54]	2011
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**0.30 [0.22, 0.42]**	
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.15$; $\chi^2 = 28.21$, df = 7 ($P = 0.0002$); $I^2 = 75\%$					
Test for overall effect: Z = 7.19 ($P < 0.0001$)					
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.30 [0.22, 0.42]**	
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.15$; $\chi^2 = 28.21$, df = 7 ($P = 0.0002$); $I^2 = 75\%$					
Test for overall effect: Z =7.19 ($P < 0.0001$)					
Test for subgroup differences: Not applicable					

Hazard Ratio Stage IV, Random, 95% CI

0.05 0.2 1 5 20

Favors experimental Favors control

OS

	
	4. Fazit der Autoren: In conclusion, NSCLCs harboring *EGFR* mutations derive greater benefit from erlotinib or gefitinib than from chemotherapy, either in first-line or subsequent lines of therapy. These agents double the chance of an objective response and reduce the risk of progression by about 70% but do not increase OS. These results are likely to be influenced by crossover treatments that formally abrogate any survival gain. The paradigm of up-front treatment in this setting has to be shifted from platinum-based chemotherapy to molecular targeted therapies. All patients affected by NSCLC with *EGFR* mutation–positive analysis in fact should be offered the opportunity to be treated with an EGFR TKI (according to the labeled indications) during the natural course of the disease. 5. **Hinweise der FBMed** Keine Angaben zur methodischen Bewertung der Primärstudien
OuYang P-Y et al., 2013 [37]. Combination of EGFR-TKIs and Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced NSCLC: A Meta-Analysis **Normando SRC et al, 2015 [36].** Cumulative meta-analysis of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors	1. Fragestellung 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.
	2. Methodik **Population:** advanced NSCLC, **Intervention:** EGFR–TKI monotherapy **Komparator:** EGFR–TKI and chemotherapy **Endpunkte:** OS, PFS **Suchzeitraum:** k.A. **Anzahl eingeschlossene Studien/Ptienten (Gesamt):** 4 **Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad **Heterogenitätsuntersuchungen:** square test and I^2
	3. Ergebnisdarstellung Overall, these studies were of high quality – blinding, showing randomization procedure, conducting estimation of sample size, mostly reporting dropout and following the principle of intentionto-treat analysis

as first-line therapy in metastatic non-small-cell lung cancer

Siehe auch:

Guetz et al., 2016 [20]

und

Zhou et al.,2013 [57].

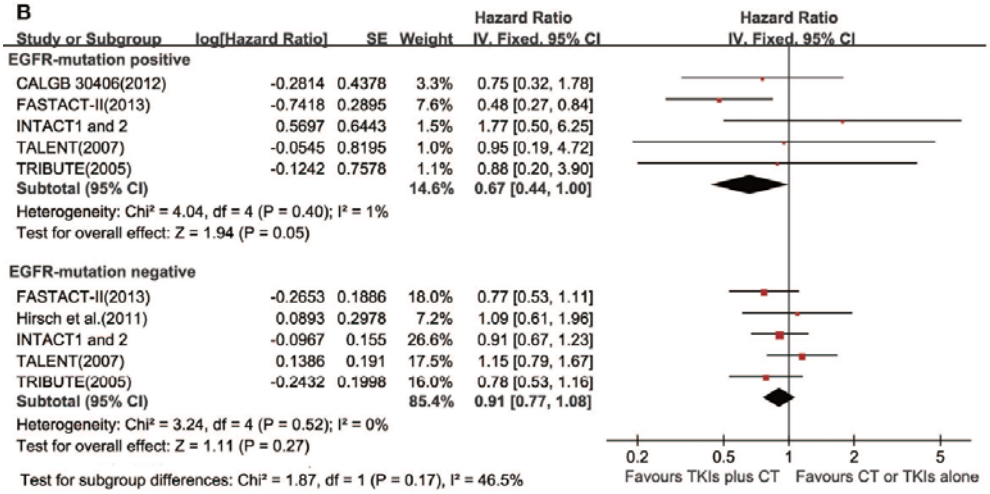
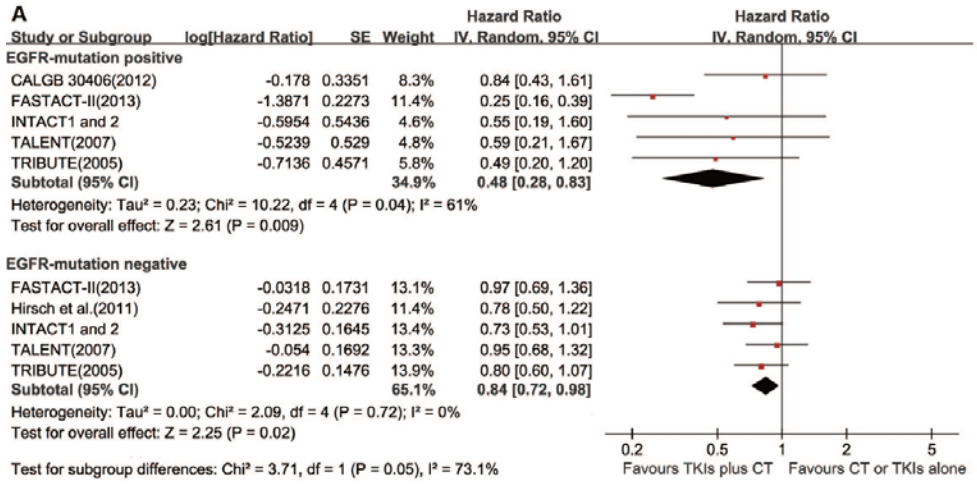
Table 1. Baseline characteristics of the included trials in the meta-analysis.

Trials(year)	TKIs	chemotherapy (dose*cycles)	Patients analyzed	Median age (range)	Female	Race (% Asian)	Never/light smoker	EGFR mutation positive
FASTACT(2009) [13]	E†	DDP(75 mg/m^2,d1)/CBP(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†	DDP(75 mg/m^2,d1)/CBP(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‡	DDP(80 mg/m^2,d1)+GEM(1250 mg/m^{2}d1,8),q3w*6	365vs363	59(34–83)vs61(33–81)	85vs101	1.6vs0.8	NA	23vs9[a]
INTACT 2(2004) [8] [17]	G‡	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)+GEM(1250 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.
†Sequential administration of erlotinib following gemcitabine/platinum chemotherapy, rather than concurrent administration as the other trials.
‡Only included patients treated with gefitinib 250 mg/d.
[a]Data from trials INTACT 1and 2 together.

OS

Effect of the Combined Regimen on PFS and OS in Selected Patients by EGFR-Mutation Status Survival data of EGFR-mutation positive patients was only available in the FASTACT–II [14], INTACT 1 and 2 [17], TALENT [9], TRIBUTE [18] and CALGB30406 [12]. Estimates of PFS and OS in EGFR-mutation negative patients could only be calculated in the FASTACT–II [14], INTACT 1 and 2 [17], TALENT [9], TRIBUTE [18] and trial by Hirsch et al [11]. In the EGFR-mutation

	positive cohort, the 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; Figure 3a). Interestingly, the 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; Figure 3a). Certainly, the magnitude of PFS improvement resulted from the combined regimen in the EGFR-mutation positive cohort was marginally larger than that in the EGFR-mutation negative cohort (P = 0.05). In terms of OS, the 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).  B Study or Subgroup log[Hazard Ratio] SE Weight IV, Fixed, 95% CI EGFR-mutation positive CALGB 30406(2012) -0.2814 0.4378 3.3% 0.75 [0.32, 1.78] FASTACT-II(2013) -0.7418 0.2895 7.6% 0.48 [0.27, 0.84] INTACT1 and 2 0.5697 0.6443 1.5% 1.77 [0.50, 6.25] TALENT(2007) -0.0545 0.8195 1.0% 0.95 [0.19, 4.72] TRIBUTE(2005) -0.1242 0.7578 1.1% 0.88 [0.20, 3.90] Subtotal (95% CI) 14.6% 0.67 [0.44, 1.00] Heterogeneity: Chi² = 4.04, df = 4 (P = 0.40); I² = 1% Test for overall effect: Z = 1.94 (P = 0.05) EGFR-mutation negative FASTACT-II(2013) -0.2653 0.1886 18.0% 0.77 [0.53, 1.11] Hirsch et al.(2011) 0.0893 0.2978 7.2% 1.09 [0.61, 1.96] INTACT1 and 2 -0.0967 0.155 26.6% 0.91 [0.67, 1.23] TALENT(2007) 0.1386 0.191 17.5% 1.15 [0.79, 1.67] TRIBUTE(2005) -0.2432 0.1998 16.0% 0.78 [0.53, 1.16] Subtotal (95% CI) 85.4% 0.91 [0.77, 1.08] Heterogeneity: Chi² = 3.24, df = 4 (P = 0.52); I² = 0% Test for overall effect: Z = 1.11 (P = 0.27) Test for subgroup differences: Chi² = 1.87, df = 1 (P = 0.17), I² = 46.5% Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI 0.2 0.5 1 2 5 Favours TKIs plus CT Favours CT or TKIs alone **PFS**  A Study or Subgroup log[Hazard Ratio] SE Weight IV, Random, 95% CI EGFR-mutation positive CALGB 30406(2012) -0.178 0.3351 8.3% 0.84 [0.43, 1.61] FASTACT-II(2013) -1.3871 0.2273 11.4% 0.25 [0.16, 0.39] INTACT1 and 2 -0.5954 0.5436 4.6% 0.55 [0.19, 1.60] TALENT(2007) -0.5239 0.529 4.8% 0.59 [0.21, 1.67] TRIBUTE(2005) -0.7136 0.4571 5.8% 0.49 [0.20, 1.20] Subtotal (95% CI) 34.9% 0.48 [0.28, 0.83] Heterogeneity: Tau² = 0.23; Chi² = 10.22, df = 4 (P = 0.04); I² = 61% Test for overall effect: Z = 2.61 (P = 0.009) EGFR-mutation negative FASTACT-II(2013) -0.0318 0.1731 13.1% 0.97 [0.69, 1.36] Hirsch et al.(2011) -0.2471 0.2276 11.4% 0.78 [0.50, 1.22] INTACT1 and 2 -0.3125 0.1645 13.4% 0.73 [0.53, 1.01] TALENT(2007) -0.054 0.1692 13.3% 0.95 [0.68, 1.32] TRIBUTE(2005) -0.2216 0.1476 13.9% 0.80 [0.60, 1.07] Subtotal (95% CI) 65.1% 0.84 [0.72, 0.98] Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.09, df = 4 (P = 0.72); I² = 0% Test for overall effect: Z = 2.25 (P = 0.02) Test for subgroup differences: Chi² = 3.71, df = 1 (P = 0.05), I² = 73.1% Hazard Ratio IV, Random, 95% CI 0.2 0.5 1 2 5 Favours TKIs plus CT Favours CT or TKIs alone
	4.Fazit der Autoren: Unfortunately, the combined regimen had no significant impact on overall survival, irrespective of ethnicity, dose schedules or EGFR-mutation status. Severe anorexia (RR = 2.01, 95% CI 1.11–3.63; P = 0.02) and diarrhea (RR = 2.70, 95% CI 1.94–3.76; P<0.001) were more frequent in the combined regimen arm. This strategy of combining EGFR–TKIs and chemotherapy deserved to be considered in the future, although it is not approved for advanced NSCLC at the moment.
Normando SRC	1. Fragestellung We carried out a meta-analysis to evaluate the benefit of epidermal growth

et al, 2015 [36]. Cumulative meta-analysis of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors as first-line therapy in metastatic non-small-cell lung cancer <u>Siehe auch:</u> **Guetz et al. [20]** **und** **Zhou et al. [57]** **Liang W et al,**	factor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI) over the standard first-line platinum-based chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC).
	2. Methodik **Population:** advanced NSCLC, stages IIIB or IV **Intervention:** standard first-line platinum-based chemotherapy **Komparator:** EGFR-TKI → We excluded studies that used EGFR inhibitors as second-line therapy as well as studies in which the control group received only placebo. **Endpunkte:** OS, PFS **Suchzeitraum:** 2009 - 2014 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 8 **Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad **Heterogenitätsuntersuchungen:** χ2-test
	3. Ergebnisdarstellung All studies were randomized, open, controlled, and phase III trials. A formal review of the eight studies indicated that the quality was high (Jadad score ≥ 3).

2014 [26].

Network Meta-Analysis of Erlotinib, Gefitinib, Afatinib and Icotinib in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations

Table 1 Population characteristics of the studies

Study	Number of patients	Therapy	Ethnicity, White/ Asian/others	Smokers [*n* (%)]	Adenocarcinomas [*n* (%)]	Phase IV [*n* (%)]	Primary end point/ significance	EGFR mutated Int/control [*n* (%)]	OS mean (Int × control) *P*	PFS mean (Int × control) *P*
IPASS	1217	Gefitinib (*n* = 609) Carboplatin/paclitaxel (*n* = 608)	0/1214/0	77 (6.3)	1.1172 (96)	922 (75.7)	PFS/Yes	132 (21.6)/29 (4.7)	18.6 × 17.3 months	5.7 × 5.8 months *P* < 0.001
First-SIGNAL	309	Gefitinib (*n* = 159) Gemcitabine/cisplatin (*n* = 150)	NR	0	309 (100)	278 (89.9)	OS/No	26 (16.3)/ 16 (10.6)	22.3 × 22.9 months *P* = 0.604	5.8 × 6.4 months *P* < 0.138
Uptade NEJ002	228	Gefitinib (*n* = 114) Carboplatin/paclitaxel (*n* = 114)	NR	87 (38.1)	213 (93.4)	172 (75.4)	PFS/Yes	114 (100)/114 (100)	27.7 × 26.6 months *P* = 0.483	10.8 × 5 4 months *P* < 0.0001
WJTOG3405	172	Gefitinib (*n* = 86) Cisplatin/docetaxel (*n* = 86)	NR	54 (31.3)	167 (97)	82 (47.6)	PFS/Yes	86 (100)/86 (100)	30.9 × not reached *P* = 0.211	9.2 × 6.3 months *P* < 0.001
OPTIMAL	154	Erlotinib (*n* = 82) Gemcitabine/ carboplatin (*n* = 72)	NR	45 (29)	134 (87)	138 (89.6)	PFS/Yes	82 (100)/72 (100)	NR	13.3 × 4.6 *P* < 0.0001
EURTAC	173	Erlotinib (*n* = 86) Cisplatin/docetaxel or gemcitabine (*n* = 87)	NR	53 (30.6)	160 (92.4)	160 (92.4)	PFS/Yes	86 (100)/87 (100)	13.6 × 19.5 months *P* = 0.87	9.7 × 5.2 months *P* < 0.0001
LUX-LUNG III	345	Afatinib (*n* = 230) Cisplatin/pemetrexed (*n* = 115)	91/248/6	109 (31.5)	345 (100)	308 (89.2)	PFS/Yes	230 (100)/115 (100)	16.6 × 14.8 months *P* = 0.6	11.1 × 6.7 months *P* < 0.001
LUX-LUNG VI	364	Afatinib (*n* = 242) Gemcitabine/cisplatin (*n* = 122)	0/364/0	84 (23)	364 (100)	342 (93.9)	PFS/Yes	242 (100)/364 (100)	22.1 × 22.2 months *P* = 0.76	11 × 5.6 months *P* < 0.0001

Control, control group; EGFR, epidermal growth factor receptor; Int, intervention group; NR, not reported; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

PFS

Significant differences between the two arms were found when PFS were compared, favoring the EGFR-TKI group [HR = 0.266 (95% CI = 0.20–0.35), P< 0.0001]. Heterogeneity between the analyzed arms was absent (Q = 9.402, P= 0.225). This benefit was sustained in all the subgroups analyzed (Table 2). The analyses of PFS of the different mutations, del Exon 19 [HR = 0.187 (95% CI = 0.131–0.267), P <0.0001, Q =4.436 P= 0.35] and L858R-exon 21 [HR = 0.345 (95% CI = 0.181–0.659), P < 0.001, Q = 0.995 P =0.911], are shown in Figs 3 and 4, respectively. Two studies (IPASS/First-SIGNAL) included patients without the

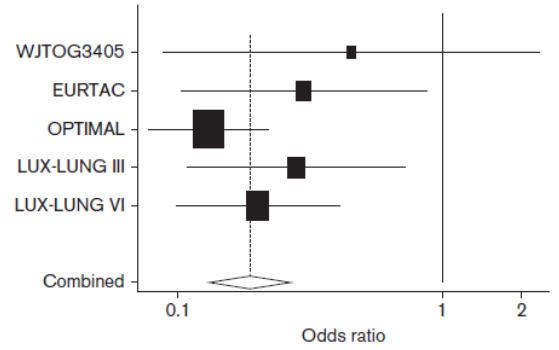
EGFR mutation, where subgroup analysis was carried out according to the status of the EGFR mutation with respect to PFS. Among the patients without the EGFR mutation (n= 230), there was no PFS gain compared with the control group [HR = 1.170 (95% CI = 0.48–2.83), P =0728], (Q =0.008, P= 0.931) (Fig. 5). The cumulative meta-analysis of the studies showed that, since 2011 (OPTIMAL study), the PFS gain for EGFRTKI compared with chemotherapy was statistically significant.

Table 2 Patient subgroup analysis in relation to progression-free survival

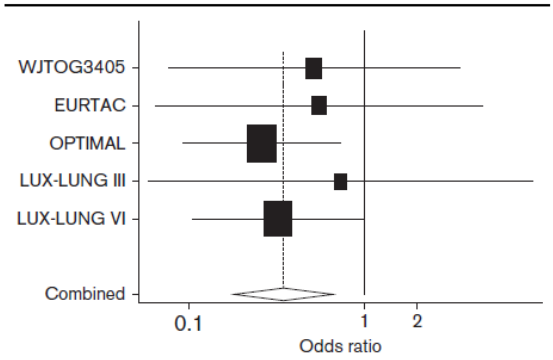
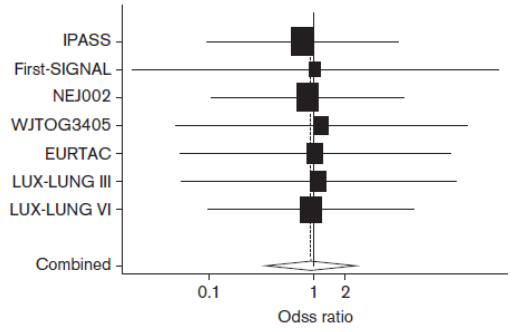
Subgroup	Study	HR (95% CI)	HR bundled (95% CI)
Smokers	WJTOG3405	0.57 (0.29–1.12)	0.29 (0.14–0.62)
	OPTIMAL	0.21 (0.09–0.49)	
	EURTAC	0.56 (0.15–2.15)	
	LUX-LUNG III	1.04 (0.54–1.98)	
	LUX-LUNG VI	0.46 (0.22–1.00)	
Nonsmokers	WJTOG3405	0.46 (0.28–0.73)	0.20 (0.15–0.27)
	OPTIMAL	0.14 (0.08–0.25)	
	EURTAC	0.24 (0.15–0.39)	
	LUX-LUNG III	0.47 (0.33–0.67)	
	LUX-LUNG VI	0.24 (0.16–0.34)	
Adenocarcinoma	OPTIMAL	0.17 (0.11–0.28)	0.19 (0.12–0.30)
	EURTAC	0.37 (0.24–0.56)	
Nonadenocarcinoma	OPTIMAL	0.22 (006–0.73)	0.22 (0.06–0.80)
	EURTAC	0.27 (0.05–1.44)	
Phase IIIb	WJTOG3405	0.333 (0.203–0.544)	0.20 (0.13–0.31)
	OPTIMAL	0.18 (0.11–0.28)	
Phase IV	WJTOG3405	0.333 (0203–0.544)	0.32 (0.13–0.78)
	OPTIMAL	0.27 (0.06–1.16)	
ECOG 0	OPTIMAL	0.16 (0.10–0.26)	0.19 (0.30–0.27)
	EURTAC	0.26 (0.12–0.59)	
	LUX-LUNG III	0.50 (0.31–0.82)	
	LUX-LUNG VI	0.22 (0.12–0.41)	
ECOG 1	OPTIMAL	0.16 (0.10–0.26)	0.21 (0.15–0.30)
	EURTAC	0.37 (0.22–0.62)	
	LUX-LUNG III	0.63 (0.43–0.91)	
	LUX-LUNG VI	0.29 (020–0.43)	
ECO 2	OPTIMAL	0.21 (0.04–1.28)	0.30 (0.04–1.95)
	EURTAC	0.48 (0.15–1.48)	
Feminine	WJTOG3405	0.671 (0.337–1.334)	0.18 (0.13–0.25)
	OPTIMAL	0.13 (0.07–0.24)	
	EURTAC	0.35 (0.22–0.55)	
	LUX-LUNG III	0.61 (0.37–1.01)	
	LUX-LUNG VI	0.24 (0.16–0.35)	
Masculine	WJTOG3405	0.418 (0.267–0.654)	0.35 (0.21–0.59)
	OPTIMAL	0.26 (0.14–0.50)	
	EURTAC	0.38 (0.17–0.84)	
	LUX-LUNG III	0.54 (0.38–0.78)	
	LUX-LUNG VI	0.36 (0.21–0.63)	
EGFR wild type	First-SIGNAL	1.419 (0.817–2.466)	–
Mutation: exon 19 del	WJTOG3405	0.453 (0.268–0.768)	0.19 (0.14–0.25)
	EURTAC	0.30 (0.18–0.50)	
	OPTIMAL	0.13 (0.07–0.25)	
	LUX-LUNG III	0.28 (0.18–0.44)	
	LUX-LUNG VI	0.20 (0.13–0.33)	
Mutation: L858R/exon 21	WJTOG3405	0.514 (0.294–0.899)	0.34 (0.20–0.60)
	EURTAC	0.55 (0.29–1.02)	
	OPTIMAL	0.26 (0.14–0.49)	
	LUX-LUNG III	0.73 (0.46–1.17)	
	LUX-LUNG VI	0.32 (0.19–0.52)	
Mutation Del19/L858R uncommon	LUX-LUNG III	0.47 (0.34–0.65)	–

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

Fig. 3



Progression-free survival in patients with the EGFR mutation (del Exon 19 mutation). Odds ratio = 0.187 (0.131–0.267, $P < 0.0001$); heterogeneity test: $Q = 4.436$ $P = 0.35$. EGFR, epidermal growth factor receptor.

	Fig. 4  Progression-free survival in patients with the EGFR mutation (L858R-exon 21 mutation). Odds ratio = 0.345 (0.181–0.659, $P < 0.001$); heterogeneity test: $Q = 0.995$ $P = 0.911$. EGFR, epidermal growth factor receptor. **OS** For OS analysis, an updated WJTOG3405 study was used, available only in abstract form presented at a conference [19]. The other studies were analyzed from full articles mentioned previously. There was no significant difference between the control group and the EGFRTKI in the population with the EGFR mutation [HR = 0.946 (95% CI = 0.35–2.53), P =0.912] (Fig. 7). There was no heterogeneity in the results (Q = 0.073, P = 1.0). Similarly, there was no difference in the OS in the population without any EGFR mutation [HR = 1.16 (95% CI 0.09–14.4), P =0.9] (Fig. 8). There was no significant difference in terms of OS in the cumulative meta-analysis. Fig. 7  Overall survival in all groups. Odds ratio = 0.946 (0.353–2.538, $P = 0.91$); heterogeneity test: $Q = 0.073$ $P = 1.0$.
	4. Fazit der Autoren: The cumulative meta-analysis of the studies showed that, since 2011 (OPTIMAL study), the PFS benefit in the EGFR-TKI arm was statistically significantly longer. Toxicity values greater than or equal to 3 in the most prevalent EGFR-TKI group included skin rash, diarrhea, and increased aminotransferase. EGFR-TKI treatment significantly extends PFS, with acceptable toxicities than platinum-based chemotherapy. Thus, they should be considered as the first choice in the first-line treatment for patients with NSCLC and with the EGFR mutation
Liang W et al, 2014 [26]. Network Meta-	1. Fragestellung Several EGFR-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) including erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib are currently available as treatment for patients with advanced

Analysis of Erlotinib, Gefitinib, Afatinib and Icotinib in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations **Ellis PM et al. 2015 [12].** Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review	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. 2. Methodik **Population:** advanced NSCLC, patients with known EGFRmutation status **Intervention:** erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib **Komparator:** - interventionen gegenseitig – Standard chemotherapy was defined as platinum-based third generation doublets for first-line treatments or pemetrxed/ doctaxel for second-line treatments. **Endpunkte:** overall survival (OS), progression free survival (PFS), objective response rate (ORR) and adverse events (rash, grade 3–4 rash, diarrhea, grade 3–4 diarrhea) **Suchzeitraum:** bis 03/2013 **Anzahl eingeschlossene Studien/Ptienten (Gesamt):** 12 **Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad **Heterogenitätsuntersuchungen:** forest plot and the inconsistency statistic (I^2) 3. Ergebnisdarstellung **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-naive	261
First-SIGNAL[6]	Gefitinib	GP	2012	309	CT-naive	42
NEJ002[7]	Gefitinib	TC	2010	228	CT-naive	228
WJTOG 3405[8]	Gefitinib	DP	2010	172	CT-naive	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-naive	154
EUTRAC[12]	Erlotinib	CT	2012	174	CT-naive	173
TITAN[13]	Erlotinib	PEM/DOC	2012	424	Previously treated	11
LUX-lung 3[25]	Afatinib	AP	2013	345	CT-naive	345
LUX-lung 6[26]	Afatinib	GP	2013	364	CT-naive	364
ICOGEN[15]	Icotinib	Geftinib	2012	399	Previously treated	68

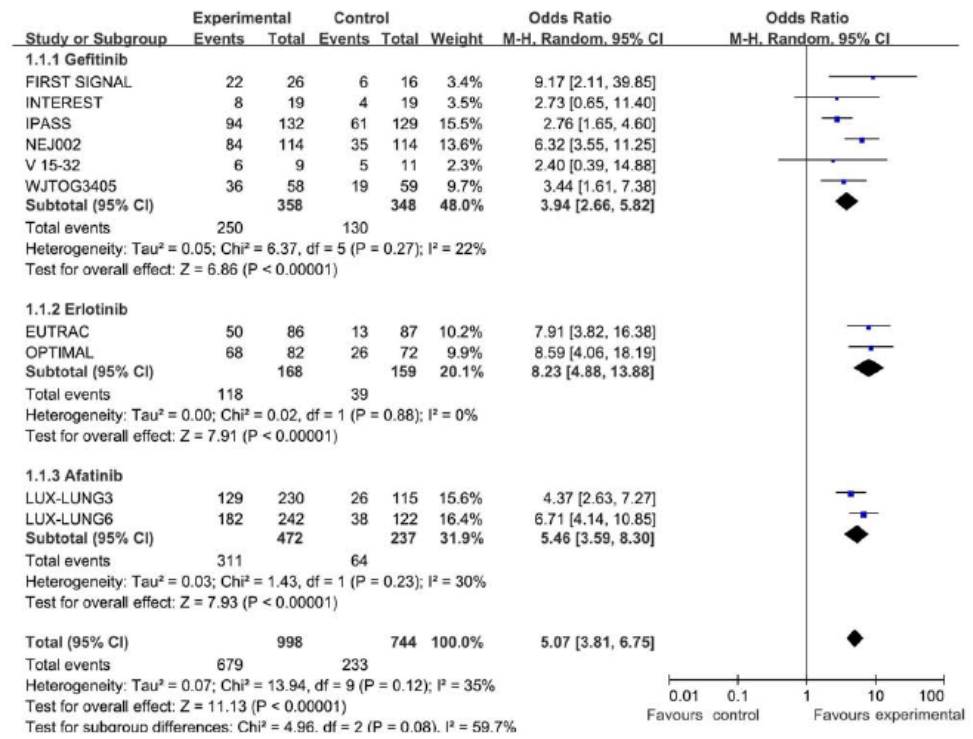
TKI, tyrosine kinase inhibitors; TC, carboplatin plus palitaxel; GP, cisplatin plus gemcitabine; DP, cisplatin plus docetaxel; DOC, docetaxel; GC, carboplatin plus gemcitabine; CT, chemotherapy (not specific); PEM, pemetrexed; AP, cisplatin plus pemetrexed.

Table 2. Pooled Weighted Outcomes and Direct Meta-Analysis.

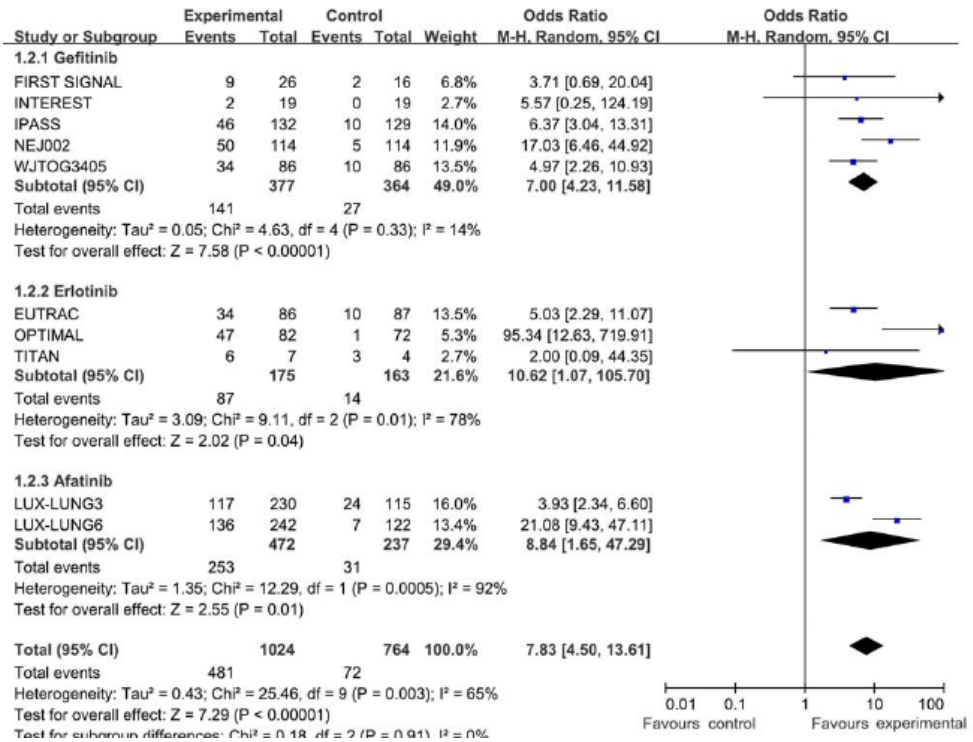
	TKIs (95% CI)	Chemotherapy (95% CI)	Odds Ratio (95% CI, P value)
ORR	66.6% (0.596, 0.729)	30.9% (0.245, 0.381)	5.46 (3.59, 8.30; P<0.00001)
1-year PFS	42.9%(0.366, 0.494)	9.7% (0.058, 0.158)	7.83 (4.50, 13.61; P<0.00001)
1-year OS	79.2% (0.745, 0.833)	78.9% (0.709, 0.852)	1.04 (0.79, 1.36; P=0.79)
2-year OS	49.7% (0.432, 0.563)	51.0% (0.431, 0.589)	0.95 (0.76, 1.17; P=0.62)

CI, confidence interval; ORR, objective response rate; PFS, progression free survival; OS, overall survival.

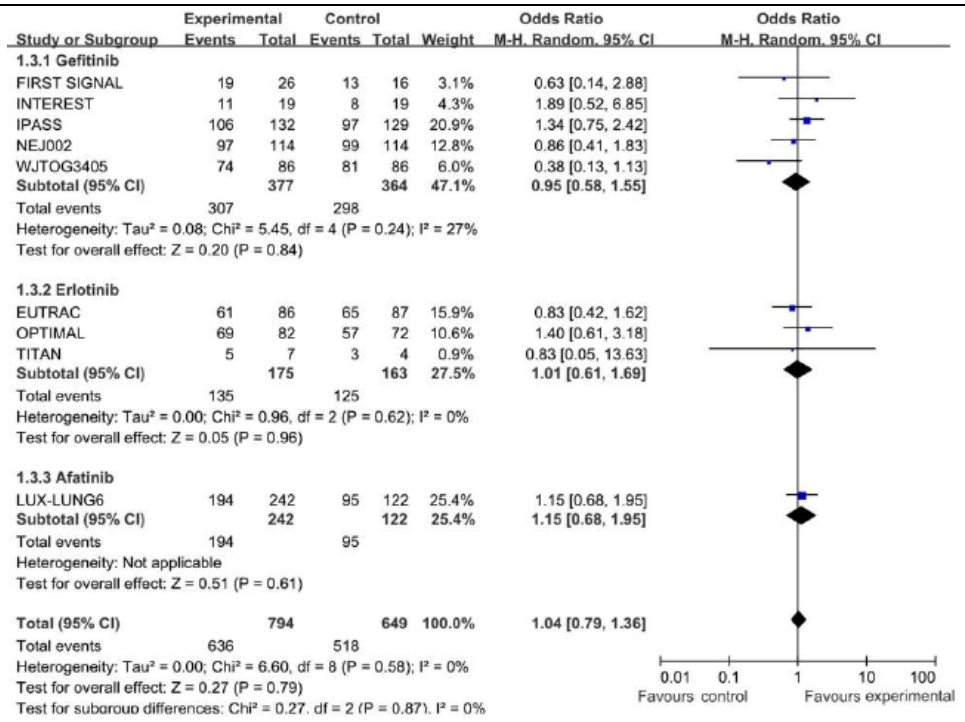
ORR



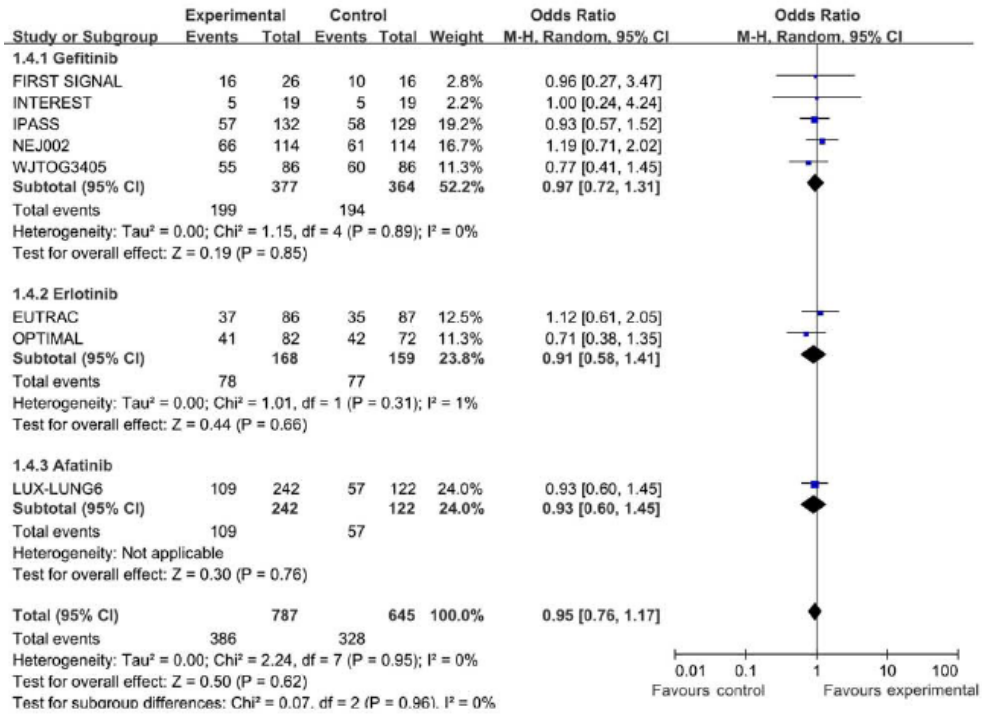
1-year PFS



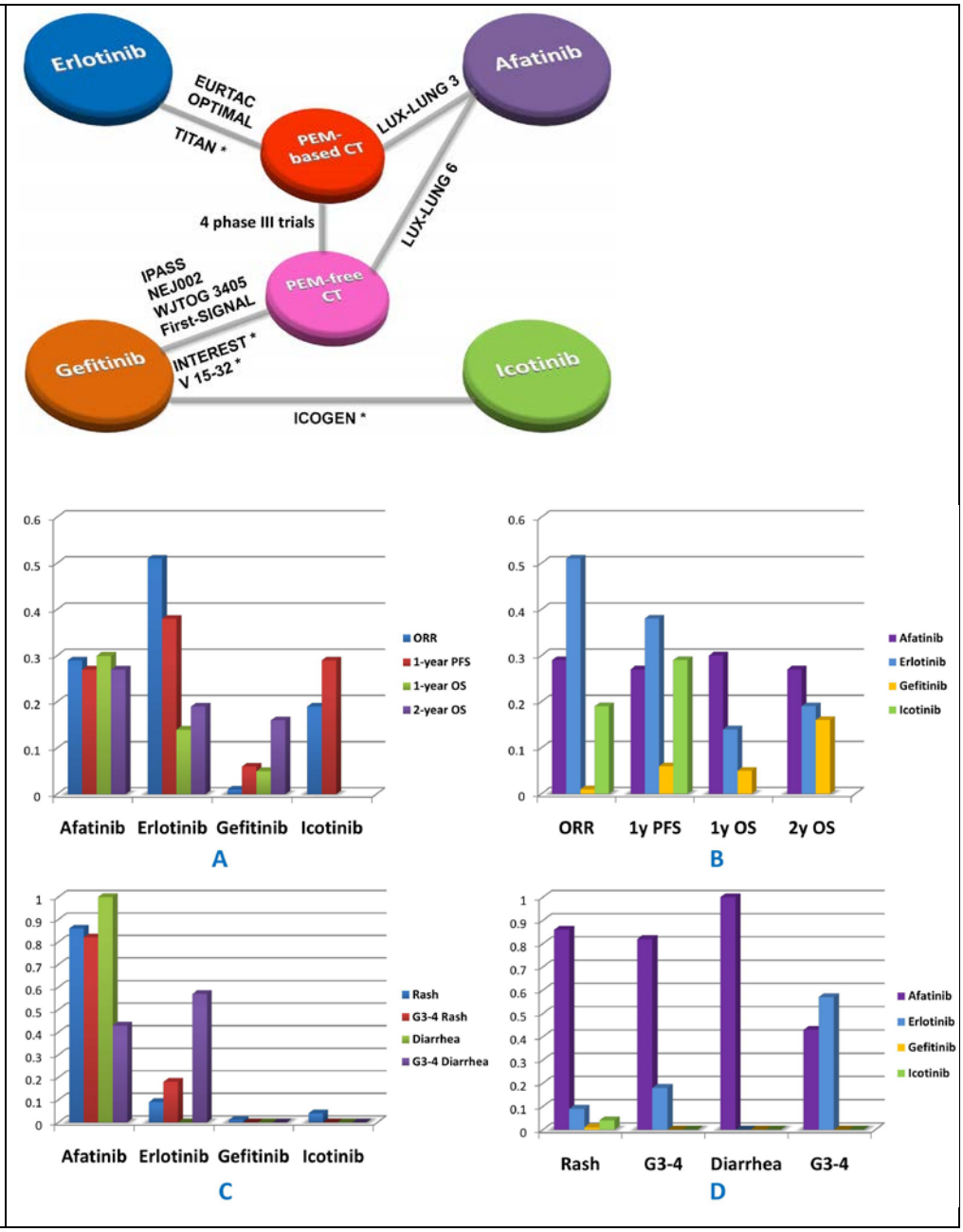
1-year OS

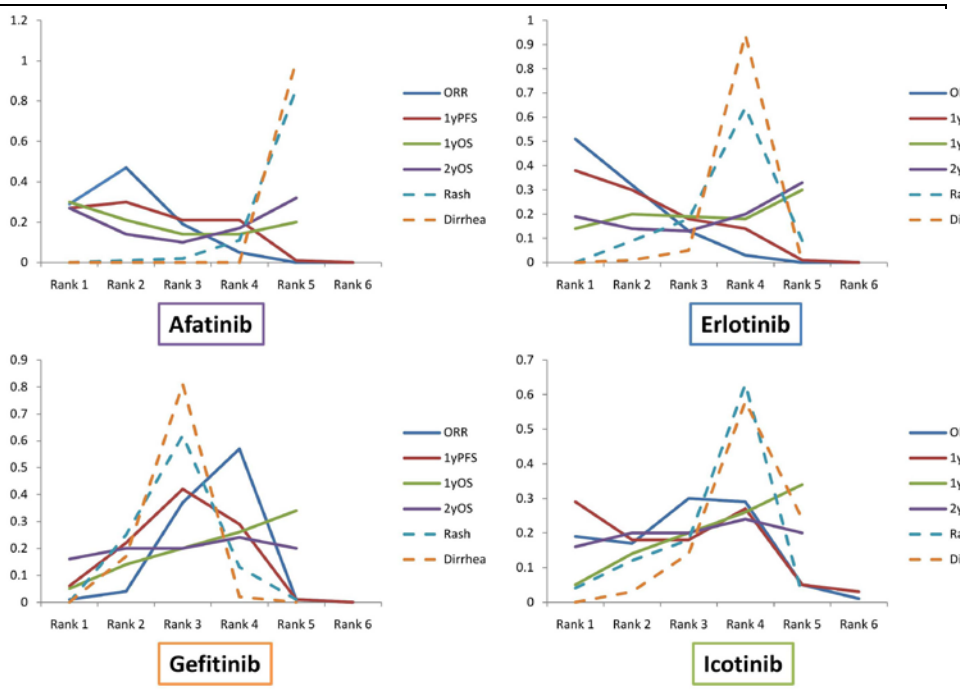


2-year OS



Network established for multiple treatment comparisons


Erlotinib
Afatinib
EURTAC
OPTIMAL
TITAN *
PEM-based CT
LUX-LUNG 3
LUX-LUNG 6
4 phase III trials
IPASS
NEJ002
WJTOG 3405
First-SIGNAL
PEM-free CT
Gefitinib
INTEREST *
V 15-32 *
Icotinib
ICOGEN *
ORR
1-year PFS
1-year OS
2-year OS
Afatinib Erlotinib Gefitinib Icotinib
A
ORR 1y PFS 1y OS 2y OS
B
Rash
G3-4 Rash
Diarrhea
G3-4 Diarrhea
Afatinib Erlotinib Gefitinib Icotinib
C
Rash G3-4 Diarrhea G3-4
D



4. Fazit der Autoren

Twelve phase III RCTs that investigated EGFR-TKIs involving 1821 participants with EGFR mutation were included. For mutant patients, the weighted pooled ORR and 1-year PFS of EGFR-TKIs were significant superior to that of standard chemotherapy (ORR: 66.6% vs. 30.9%, OR 5.46, 95%CI 3.59 to 8.30, P,0.00001; 1-year PFS: 42.9% vs. 9.7%, OR 7.83, 95%CI 4.50 to 13.61; P,0.00001) through direct meta-analysis. In the network meta-analyses, no statistically significant differences in efficacy were found between these four TKIs with respect to all outcome measures. Trend analyses of rank probabilities revealed that the cumulative probabilities of being the most efficacious treatments were (ORR, 1-year PFS, 1-year OS, 2-year OS): erlotinib (51%, 38%, 14%, 19%), gefitinib (1%, 6%, 5%, 16%), afatinib (29%, 27%, 30%, 27%) and icotinib (19%, 29%, NA, NA), respectively. However, afatinib and erlotinib showed significant severer rash and diarrhea compared with gefitinib and icotinib. The current study indicated that erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib shared equivalent efficacy but presented different efficacy-toxicity pattern for EGFR-mutated patients. Erlotinib and afatinib revealed potentially better efficacy but significant higher toxicities compared with gefitinib and icotinib.

5. Hinweis der FBMed

Icotinib ist in Deutschland für NSCLC nicht zugelassen. Seine Verwendung in der Netzwerkanalyse kann die Ergebnisse der anderen, in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe beeinflusst haben.

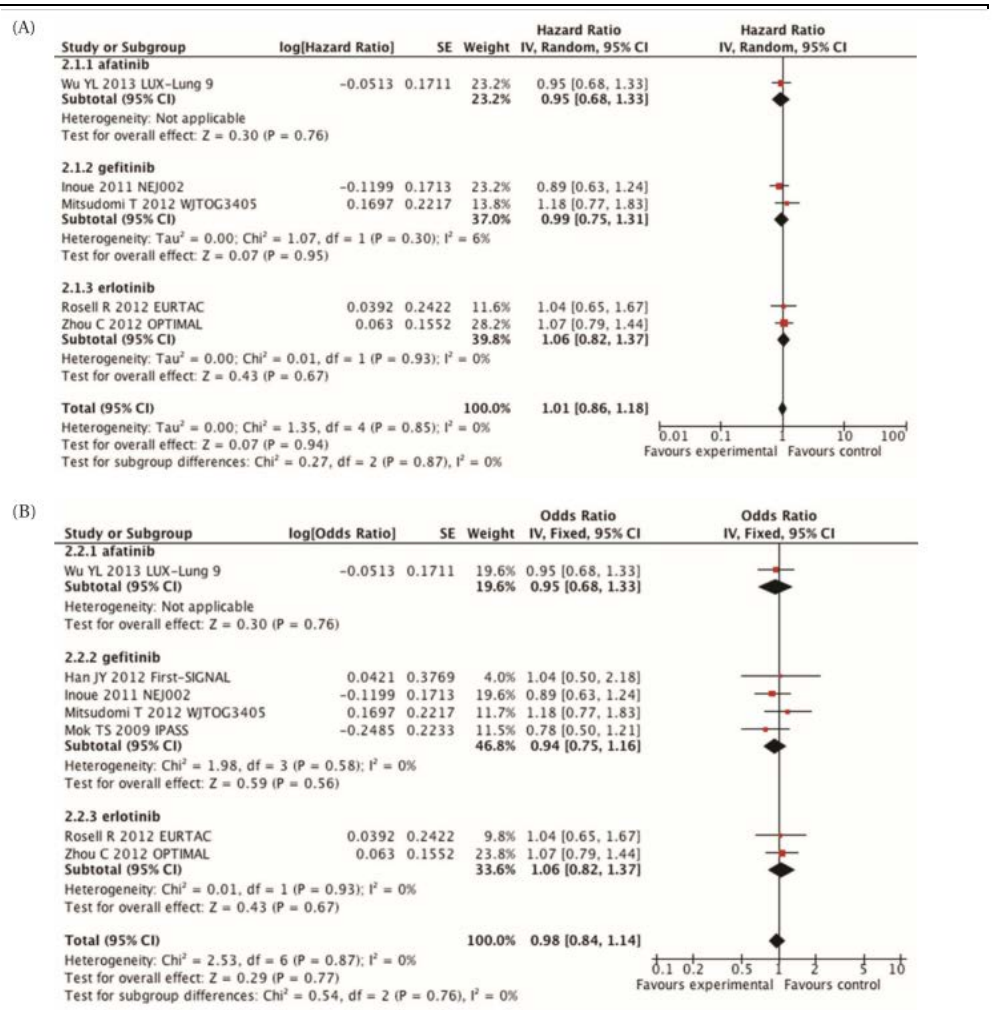
Ellis PM et al. 2015 [12].

1. Fragestellung

This systematic review addresses the use of epidermal growth factor receptor (egfr) inhibitors in three populations of advanced non-small-cell lung cancer

Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review **Yu Y et al., 2012 [54].** 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	(nsclc) patients—unselected, selected, and molecularly selected—in three treatment settings: first line, second line, and maintenance.
	2. Methodik **Population:** NSCLC; patients—unselected, selected, and molecularly selected. In the unselected group, any nsclc patient was allowed to participate in the trial as long as the other trial eligibility criteria were met in the absence of molecular testing. In the clinically selected group, patients were selected based on clinical characteristics predictive of an EGFR mutation such as Asian ethnicity, adenocarcinoma histology, female sex, smoking status, or age. In the mo lecularly selected group, patients were included if their tumours tested positive for an EGFR mutation. **Intervention:** EGFR-TKI (first line, second line, and maintenance) **Komparator:** nicht präspezifiziert **Endpunkte:** nicht präspezifiziert **Suchzeitraum:** 2006 - 3/2014 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 96, nur RCT **Qualitätsbewertung der Studien:** nicht durchgeführt **Heterogenitätsuntersuchungen:** chi-Quadrat , I^2 **Ergebnisdarstellung** Überwiegend qualitatives Review
	3. **Ergebnisdarstellung** Hinweis: Überwiegend qualitatives Review 1. **Linie** Molecularly Selected Populations: Seven trials used an egfr inhibitor in molecularly selected patients with stage iiib/iv nsclc. One trial selected patients on the basis of egfr protein overexpression (assessed by immunohis- tochemistry) or increased gene copy number (assessed by fluorescence in situ hybridization, Table iii). Six tri- als selected patients with tumours harbouring an EGFR mutation. A meta-analysis of this group of patients was performed because the patients were homogenous, and the treatment comparators were platinum-based chemo-therapy regimens. All six trials observed higher response rates favouring the egfr inhibitor group. Three of the trials (Mitsudomi et al.46, Zhou et al.48 and Yang et al.51) found the results to be statistically significant ($p < 0.0001$). In every trial, PFS was also statistically significant and favoured the EGFR inhibitor. A meta-analysis [Figure 1(A)] demonstrated a statistically significant im- provement in pfs (hr: 0.35; 95% ci: 0.28 to 0.45; $p < 0.00001$). However, the I2 is high at 80%, which shows considerable statistical heterogeneity. In each of the subgroup analyses (different egfr inhibitors), the I2 also remains high. The cause of the heterogeneity remains unknown at this time. The addition of the subgroup analyses from both the ipass and First-signal trials in patients with a known EGFR mutation status36,38 resulted in similar findings [hr: 0.38; 95% ci: 0.31 to 0.46; p <

	0.00001; Figure 1(B)]. Evidence of statistical heterogeneity remains, with an I2 of 76%. Six trials reported os. The data are difficult to interpret, because many patients are likely to have crossed over to the other treatment arm, but the actual percentages are not reported. Meta-analysis of those trials demonstrates no difference in survival between the two groups [hr: 1.01; 95% ci: 0.86 to 1.18; p = 0.94; Figure 2(A)]. Inclusion of data from the ipass and First-signal trials did not change that result [hr: 0.98; 95% ci: 0.84 to 1.14; p = 0.77; Figure 2(B)]. One additional study compared an egfr inhibitor plus chemotherapy with an egfr inhibitor alone in patients with egfr protein overexpression or increased gene copy num-ber53. No clear recommendation can be made from that trial. Response rate and pfs were higher in the egfr plus chemotherapy group, but os favoured the egfr-inhibitor- alone group The most significant toxicity was skin rash, which occurred in slightly higher numbers in the egfr- inhibitor-alone group 53. Symptom control and quality of life were discussed in the Yang et al. and Wu et al. studies. A significant delay in time to deterioration of the cancer-related symptoms of cough (hr: 0.60; p = 0.0072) and dyspnea (hr: 0.68; p = 0.0145) was seen with the egfr inhibitor afatinib. A higher proportion of patients in the afatinib group experienced a significantly longer time to deterioration (hr: 0.56; 95% ci: 0.41 to 0.77; p = 0.0002)52. The adverse effects were consistent with those found with EGR inhibitors and chemotherapy.



GURE 2 (A) Meta-analysis of overall survival, comparing epidermal growth factor receptor inhibitors with chemotherapy in molecularly selected tients. (B) Meta-analysis of overall survival, comparing epidermal growth factor receptor inhibitors with chemotherapy in molecularly selected tients, including those in the IPASS and First-SIGNAL trials. SE = standard error; IV = inverse variance; CI = confidence interval.

2. Linie

Molecularly Selected Populations: EGFR Inhibitor Compared with Chemotherapy: One study compared the use of an egfr inhibitor with the use of chemotherapy in pa tients known to be EGFR wild-type. The trial specifically excluded crossover to the other treatment at the time of progression. Compared with erlotinib, docetaxel was associated with an improved pfs (hr: 0.71; 95% ci: 0.53 to 0.95; p = 0.02). The primary outcome in the trial was os, which was also significant for docetaxel at 8.2 months compared with 5.4 months for erlotinib (hr: 0.73; 95% ci: 0.53 to 1.00; p = 0.05; Table VIII).

TABLE VIII Second-line epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor trials in molecularly selected populations

Reference (study details)	Patients (*n*)		Treatment (CR+PR)	Response rate	Median survival	
	Enrolled	Analyzed			Progression-free	Overall
Second-line EGFR inhibitor compared with chemotherapy in molecularly selected patients						
Garassino *et al.*, 2013[100] (TAILOR, phase III)	112		Erlotinib 150 mg daily	Not reported	2.4 Months	5.4 Months
	110		Docetaxel 75 mg/m^2		2.9 Months HR: 0.71; 95% CI: 0.53 to 0.95 (*p*=0.02)	8.2 Months HR: 0.73; 95% CI: 0.53 to 1.00 (*p*=0.05)
Second-line EGFR inhibitor plus another agent compared with EGFR inhibitor in molecularly selected patients						
Gitlitz *et al.*, 2011[101] (APRICOT-L, phase II, abstract)	120		Erlotinib 150 mg daily plus apricoxib 400 mg daily	Not reported	TTP: 2.1 months	5.6 Months
	176		Placebo plus erlotinib 150 mg daily		TTP: 1.8 months HR: 0.5 (*p*=0.018)	5.9 Months HR: 0.4 (*p*=0.025)
Belani *et al.*, 2013[102] (phase II)	18		PF-3512676 (0.20 mg/kg) plus erlotinib 150 mg daily	Not reported	1.6 Months	6.4 Months
	21		Erlotinib 150 mg daily		1.7 Months HR: 1.00; 95% CI: 0.5 to 2.0 (*p*=0.9335)	4.7 Months HR: 1.3; 95% CI: 0.6 to 2.8 (*p*=0.4925)
Second-line EGFR inhibitor compared with EGFR inhibitor in molecularly selected patients						
Kim *et al.*, 2012[103] (phase II)	48		Gefitinib 250 mg daily	47.9%	4.9 Months	Not reached
	48		Erlotinib 150 mg daily	39.6%	3.1 Months (*p*=0.336)	

CR = complete response; PR = partial response; HR = hazard ratio; CI = confidence interval; TTP = time to progression.

Erhaltungstherapie Keine Studien mit EGFR M+ Patienten -

4. Fazit der Autoren: In the first-line setting, data about the efficacy of egfr tyrosine kinase inhibitors (tkis) compared with platinum-based chemotherapy are inconsistent. Results from studies that selected patients based on clinical characteristics are also mixed. There is high-quality evidence that an egfr tki is preferred over a platinum doublet as initial therapy for patients with an activating mutation of the EGFR gene. The egfr tkis are associated with a higher likelihood of response, longer progression-free survival, and improved quality of life. Multiple trials of second-line therapy have compared an egfr tki with chemotherapy. Meta-analysis of those data demonstrates similar progression- free and overall survival. There is consequently no preferred sequence for second-line egfr tki or second-line chemotherapy. The egfr tkis have also been evaluated as switch-maintenance therapy. No molecular marker could identify patients in whom a survival benefit was not observed; however, the magnitude of the benefit was modest. Determination of EGFR mutation status is essential to making appropriate treatment decisions in patients with nsclc. Patients who are EGFR mutation–positive should be treated with an egfr tki as first-line therapy. An egfr tki is still appropriate therapy in patients who are EGFR wild-type, but the selected agent should be administered as second- or third-line therapy.

5. Hinweis der FBMed

   Es ist keine Qualitätsbewertung der Primärstudien dargelegt.

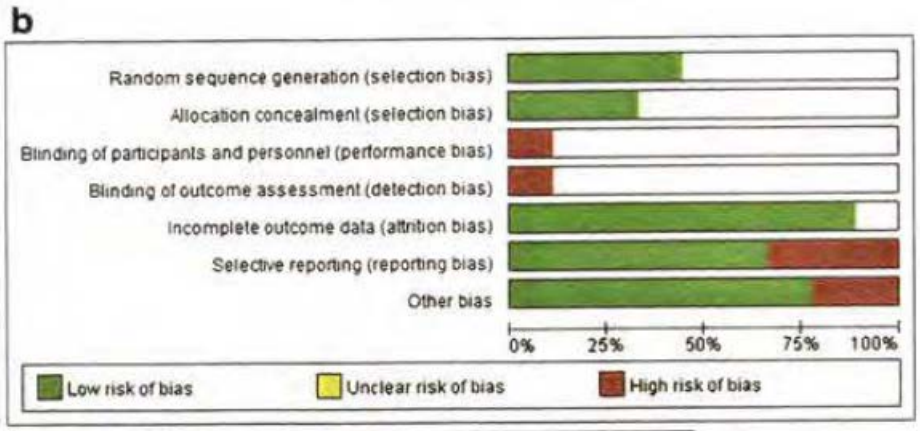
Yu Y et al., 2012 [54].

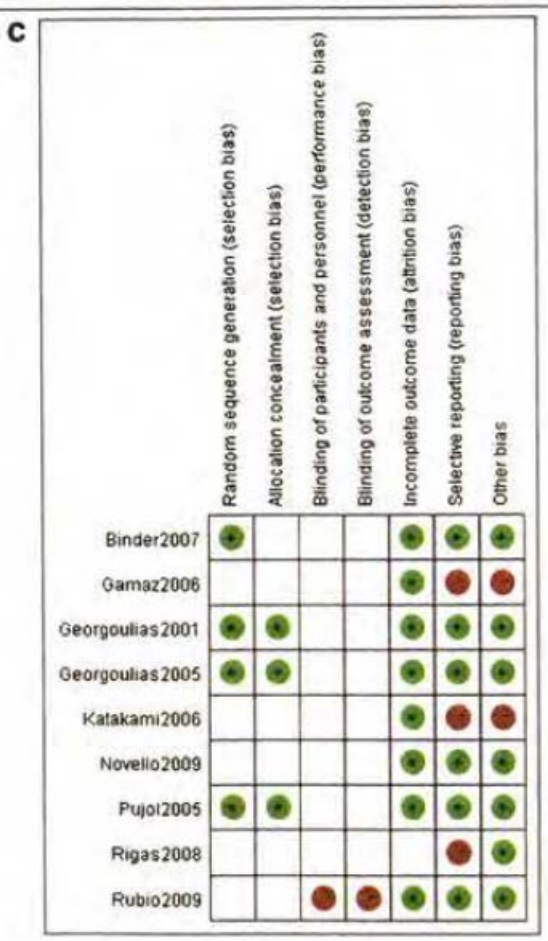
Non-platinum regimens of

1. Fragestellung

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).

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 **Sun L et.al., 2015 [48].** Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis	**2. Methodik** **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) **Endpunkte:** OS, TTP, ORR, toxicity **Suchzeitraum**: up to 2011 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 9 (n=2.658) **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane risk of bias tool **Heterogenitätsuntersuchungen:** Statistical heterogeneity among trials included in the meta-analysis was assessed by using the Cochran Q statistic, and inconsistency was quantified with the e statistic (100% x [Q - df)/Q) that estimates the percentage of total variation across studies due to heterogeneity rather than chance. We considered a p value less than 0.1 as indicative of substantial heterogeneity. When substantial heterogeneity was not observed, the fixed-effect model Mantel-Haenszel method was used to calculate relative risks (RRs) for binary data and fixed effect inverse variance method to calculate HRs for time to-event data. When substantial heterogeneity was observed, the random effect model DerSimonian-Laird method was used for binary data and random effect inverse variance for time-to-event data.
	3. Ergebnisdarstellung


b
Random sequence generation (selection bias)
Allocation concealment (selection bias)
Blinding of participants and personnel (performance bias)
Blinding of outcome assessment (detection bias)
Incomplete outcome data (attrition bias)
Selective reporting (reporting bias)
Other bias
0%
25%
50%
75%
100%
Low risk of bias
Unclear risk of bias
High risk of bias


c
Random sequence generation (selection bias)
Allocation concealment (selection bias)
Blinding of participants and personnel (performance bias)
Blinding of outcome assessment (detection bias)
Incomplete outcome data (attrition bias)
Selective reporting (reporting bias)
Other bias
Binder2007
Gamaz2006
Georgoulias2001
Georgoulias2005
Katakami2006
Novello2009
Pujol2005
Rigas2008
Rubio2009

Study ID	Group	Regimens	ITT (*n*)
Novello2009	P	GEM 1,200 mg/m^2 d1,8 +DDP 100 mg/m^2 d2; q3w * 3 cycles → DOC 75 mg/m2, d1; q3w * 3 cycles	54
	GD1	DOC 40 mg/m^2 d1,8 + GEM 1,200 mg/m^2 d1,8; q3w * 6 cycles	54
	GD2	DOC 50 mg/m^2 d1,15 + GEM 1,600 mg/m^2 d1,15; q4w * 6 cycles	57
Rubio2009	P	GEM 1,250 mg/m^2 d1,8 +DDP 75 mg/m^2 d1; q3w * 6 cycles	56
	GD	GEM 1,000 mg/m^2 d1,8 +DOC 85 mg/m^2 d1; q3w * 6 cycles	52
Rigas2008	P	DOC 75 mg/m^2 d1 + CBP AUC 6 d1; q3w	930[#]
	GD	GEM 1,000 mg/m^2 d1,8 +DOC 40 mg/m^2 d1,8; q3w	
Binder2007	P	GEM 900 mg/m^2 d1,8 +DDP 70 mg/m^2 d1; q3w * 3 cycles → DOC 100 mg/m2 d1; q3w * 3 cycles	58
	GD	GEM 900 mg/m^2 d1,8 +DOC 75 mg/m^2 d1; q3w * 6 cycles	54
Katakami2006	P	DOC 60 mg/m^2 d1 + DDP 80 mg/m^2 d1; q3w to disease progression or unacceptable toxicity	68
	GD	DOC 60 mg/m^2 d8 + GEM 800 mg/m^2 d1,8; q3w to disease progression or unacceptable toxicity	63
Gamaz2006	P	GEM 1,250 mg/m^2 d1,8 +DDP 70 mg/m^2 d1; q3w	22
	GD	GEM 1,250 mg/m^2 d1,8 +DOC 75 mg/m^2 d1; q3w	25
Pujol2005	P	NVB 30 mg/m^2 d1,8,15,22 +DDP 100 mg/m^2 d1; q4w * 6 cycles	156
	GD	GEM 1,000 mg/m^2 d1,8 +DOC 85 mg/m^2 d1; q3w * 8 cycles	155
Georgoulias2005	P	NVB 30 mg/m^2 d1,8 +DDP 80 mg/m^2 d8; q3w * 6 cycles	204
	GD	GEM 1,000 mg/m^2 d1,8 +DOC 100 mg/m^2 d8; q3w * 6 cycles	209
Georgoulias2001	P	DOC 100 mg/m^2 d1 + DDP 80 mg/m2 d2; q3w	219
	GD	GEM 1,100 mg/m^2 d1,8 +DOC 100 mg/m^2 d8; q3w	222

Overall survival (9 trials, 2658 patients):

no statistically significant difference, no heterogeneity (HR = 1.04, 95% CI= 0.96-1.12, p =0.39)

1-year survival (6 trials):

no statistically significant difference, no heterogeneity (RR = 0.94, 95% CI= 0.84-1.06, p = 0.33)

TTP (5 trials):

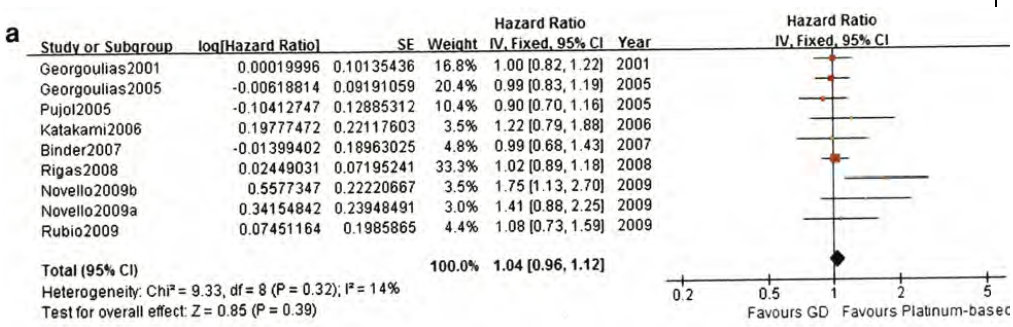
statistically significant difference in favor of platinum-based regimens (HR = 1.12, 95% CI= 1.02-1.24, p = 0.02)

Response rate (8 trials):

statistically significant difference in favor of platinum-based regimens (RR = 0.86, 95% CI= 0.74-D.99, p = 0.03)

Toxicity:

GD induced less grade 3-4 nausea/vomiting, anemia, neutropenia and febrile neutropenia (RR = 0.36, 95% CI = 0. 15-0.86, p = 0.02; RR = 0.35, 95% CI = 0.23-0.53, p = 0.00; RR = 0.68, 95% CI = 0.52-0.88, p = 0.003; RR = 0.53, 95% CI = 0.34-0.82, p = 0.004. respectively).

	 Fig. 2 The efficacy meta -analysis between gemcitabine plus docetaxel (GO) and platinum-based regimens. a The pooled HR for overall did not display a difference between the two groups (HR = 1.04. 95% CI = 0.96-1.1 2. p = 0.39).
	4. 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.
Sun L et.al., 2015 [48]. Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis **Soria JC et al., 2013 [47].** Systematic Review and meta-analysis of	**1. Fragestellung** In the present study, we summarized data from randomized controlled clinical trials comparing chemotherapy or EGFR-TKIs plus bevacizumab with chemotherapy or EGFR-TKIs alone in the first- or second-line treatment of NSCLC to provide evidence for the use of bevacizumab in advanced NSCLC.
	2. Methodik **Population:** advanced stage IIIB/IV or recurrent NSCLC with ECOG performance status of 0–2 or Karnofsky performance score >60. **Intervention:** bevacizumab plus chemotherapy; bevacizumab plus EGFR-TKIs; first-line or secondline treatment **Komparator:** chemotherapy alone; TKIs alone; first-line or secondline treatment **Endpunkte:** OS, PFS, ORR, Toxizität **Suchzeitraum:** Bis 10/2014 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):**

randomised, phase II/III trials adding Bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer

9 (n=3274)

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk of bias tool und Publikationbias

Heterogenitätsuntersuchungen: Heterogeneity among the studies was assessed by the Cochran Q statistic and the inconsistency index (I2 statistic). The I^2 statistic (0–100 %) was used to assess the proportion of variability in the results that was attributable to heterogeneity between the trials. If the P value was <0.10, I2>50 % or the Q statistic indicated significant heterogeneity, the reason for the heterogeneity was examined using the random-effects model (DerSimonian–Laird method). Otherwise, the fixed-effects model (Mantel– Haenszel method) was used.

3. Ergebnisdarstellung

Trials	Treatment arms	Cases	Endpoints	Histologies
Johnson [23]	PCb	32	TTP/OR	Ade., LCC, SCC, other
	PCb + Bev 7.5 mg/kg	32		
	PCb + Bev 15 mg/kg	35		
Sandler [3]	PCb	433	OS/PFS/OR	Ade., LCC, BAC, other
	PCb + Bev 15 mg/kg	417		
Reck [4]	GCis	347	OS/PFS/OR	Ade., LCC, other
	GCis + Bev 7.5 mg/kg	345		
	GCis + Bev 15 mg/kg	351		
Soria [24]	PCb	41	OS/PFS/OR	Ade., BAC, LCC, other
	PCb + Bev 15 mg/kg	44		
Niho [25]	PCb	59	OS/PFS/OR	Ade., LCC, other
	PCb + Bev 15 mg/kg	121		
Boutsikou [26]	DCb	61	OS/PFS/OR	Ade., LCC
	DCb + Bev 7.5 mg/kg	56		
Seto [8]	Erl	77	PFS/ORR	Ade.
	Erl + Bev 15 mg/kg	77		
Herbst [9]	CT	41	PFS/OS	LCC, Ade., other
	CT + Bev 15 mg/kg	40		
	Erl + Bev 15 mg/kg	39		
Herbst [7]	Erl	317	PFS/OS/ORR	Ade., LCC, SCC, other
	Erl + Bev 15 mg/kg	319		

Study	Randomization	Allocation concealment	Blindness	Follow-up	ITT analysis
Johnson [23]	Interactive voice response system	Unclear	No	Yes	Yes
Sandler [3]	Centralized	Unclear	Unclear	Yes	Yes
Reck [4]	Centralized	Yes	Yes	Yes	Yes
Soria [24]	Centralized	Unclear	No	Yes	Yes
Niho [25]	Centralized	Unclear	Unclear	Yes	Yes
Boutsikou [26]	Centralized	Unclear	No	Unclear	Yes
Seto [8]	Centralized	Unclear	Unclear	Ongoing	Yes
Herbst [9]	Centralized	Unclear	Unclear	Yes	Yes
Herbst [7]	Interactive voice response system	Yes	Yes	Yes	Yes

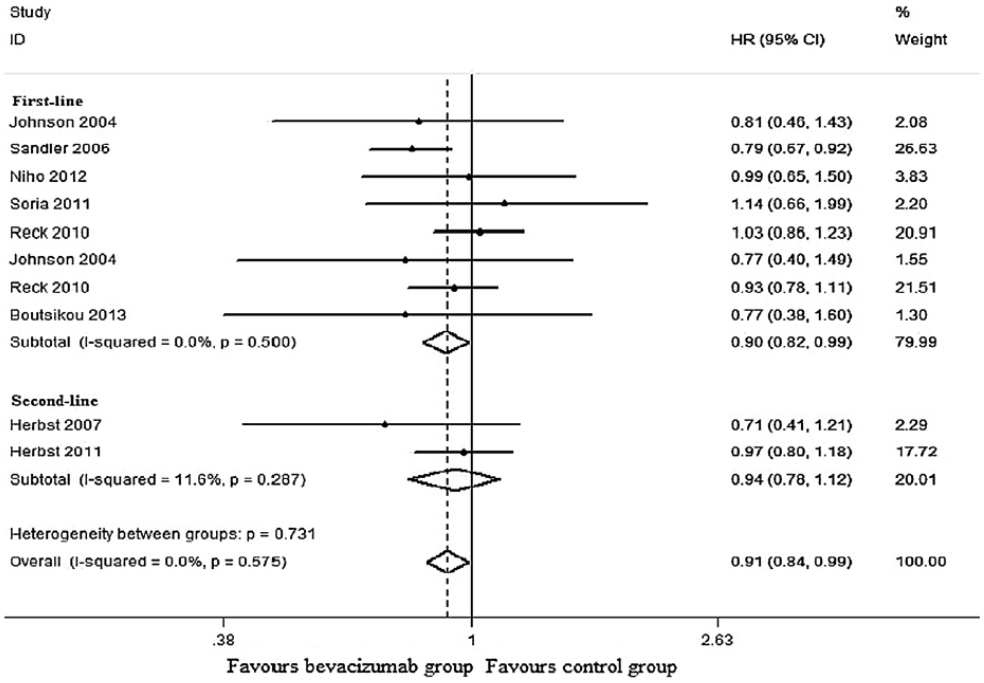
Kein Publikationsbias

There was slight heterogeneity in the pooled analysis of ORR between different treatment protocols and different lines, and a random-effects model was used for final analysis. There was no significant heterogeneity in the analysis of other

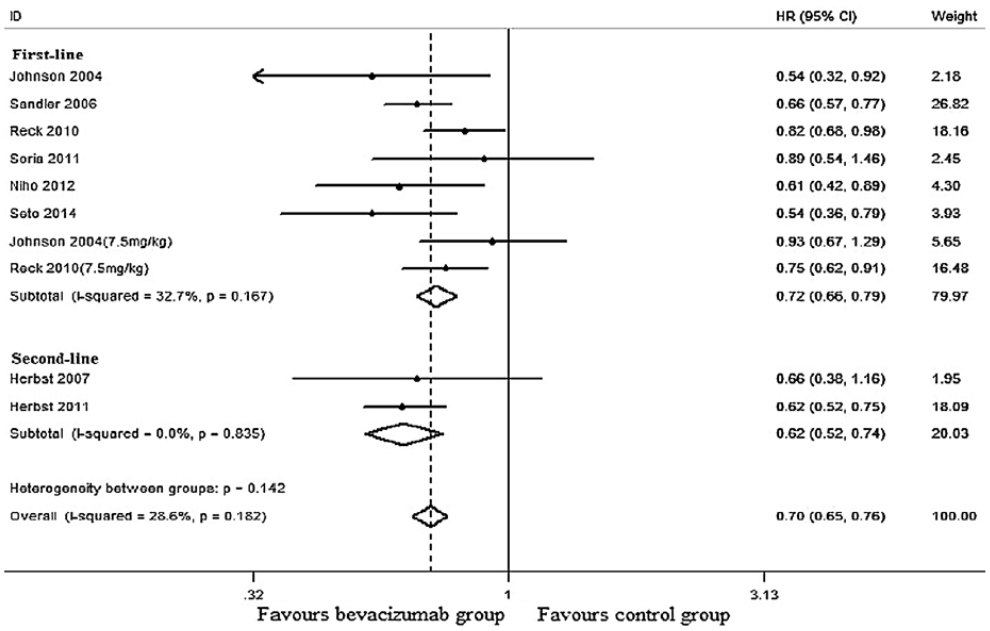
indexes, and a fixed-effects model was used.

Unterscheidung nach Therapielinie

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



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



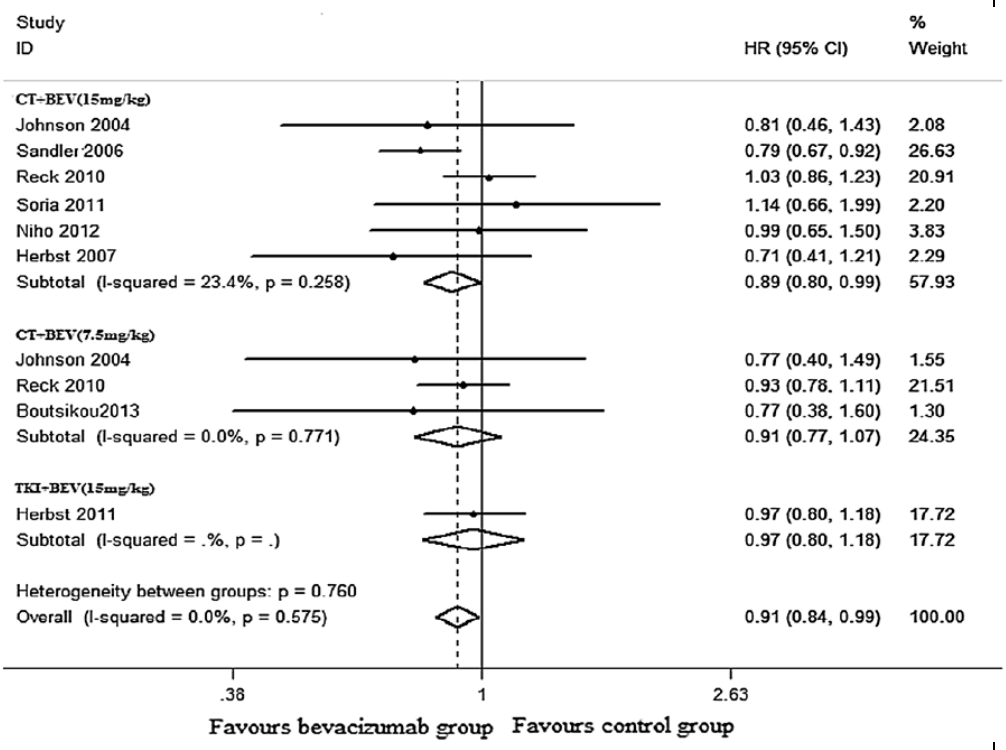
ORR (alle 9 RCTs): stat. signifikanter Vorteil für die Kombination mit Bevacizumab in der Erstlinie (RR 1.58, 95 % CI 1.28–1.95, P<0.001). If the JO25567 trial was excluded from the sensitivity analysis because of moderate heterogeneity (I2 =

65.2 %) in the analysis of ORR, the heterogeneity decreased, with the heterogeneity decreased, with I^2 = 11.5 %, and the ORR results did not change significantly (RR 1.79, 95 % CI 1.57–2.04, P<0.001).

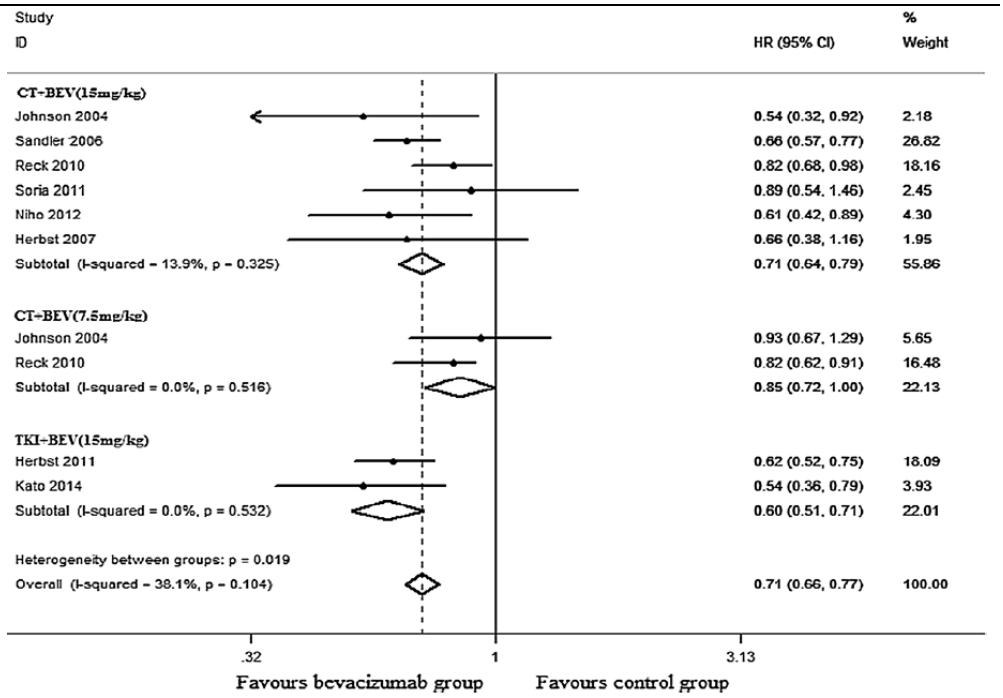
<u>Unterscheidung nach Kombinationspartner</u>

Chemotherapie (6 RCTs): OS, PFS, ORR:

- The results indicated that high doses of bevacizumab significantly prolonged OS, PFS, and ORR (HR 0.89, 95 % CI 0.80–0.99, P = 0.037; HR 0.71, 95 % CI 0.64–0.79, P<0.001; RR 1.85, 95 % CI 1.59–2.15, P<0.01, respectively).
- Among the high-dose group studies, one trial reported on the use of bevacizumab in the second-line treatment of NSCLC. After exclusion of this second-line trial, the results indicated that high doses of bevacizumab significantly improved PFS and ORR (HR 0.71, 95 % CI 0.64–0.79, P<0.001; RR 1.89, 95 % CI 1.61–2.22, P<0.001, respectively), and simultaneously prolonged OS although the difference was not significant (HR 0.90, 95 % CI 0.82–0.99, P = 0.06).
- Low doses of bevacizumab did not improve OS (HR 0.91, 95 % CI 0.77–1.07, P = 0.263), only bringing moderate benefit to PFS and ORR (HR 0.85, 95 % CI 0.72–1.00, P = 0.049; RR 1.60, 95 % CI 1.28–2.0, P<0.001).



Overall survival



PFS

Toxizität

The results indicated that high doses of bevacizumab increased the risk of the CG3 adverse events of leukopenia (RR 1.287, 95 % CI 1.109–1.493, P = 0.001), hypertension (RR 10.306, 95 % CI 4.889–21.725, P<0.01); proteinuria (RR 11.522, 95 % CI 2.377–55.85, P = 0.002), and bleeding events (RR 3.003, 95 % CI 1.508–5.979, P = 0.002). The low-dose bevacizumab group generally showed a lower risk than the high-dose group, and a significantly increased risk of CG3 leukopenia (RR 1.241, 95 % CI 1.019–1.513, P = 0.032), hypertension (RR 3.429, 95 % CI 1.493–7.877, P = 0.004), and bleeding events (RR 3.429, 95 % CI 1.493–7.877, P = 0.005) compared with chemotherapy alone; however, unlike the high-dose bevacizumab group, the low-dose group did not show increased risk of proteinuria (RR 3.115, 95 % CI 0.327–29.672, P = 0.323).

4. **Fazit der Autoren:** In conclusion, the addition of bevacizumab to chemotherapy or erlotinib can significantly improve PFS and ORR in the first- and second-line treatment of advanced NSCLC, with an acceptable and tolerated risk of bleeding events, hypertension, proteinuria, and rash. Bevacizumab plus chemotherapy can also provide an OS benefit; however, whether bevacizumab plus erlotinib can prolong OS needs further validation.

Soria JC et al., 2013 [47].

Systematic Review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials

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

adding Bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer **Mörth C et al., 2014 [30].** 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	**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:** Random-effect models were used in cases of significant and unexplained heterogeneity. The chi-squared heterogeneity test was used to test for gross statistical heterogeneity between the trials. The I2 statistic (0%–100%) was used to assess the proportion of variability in the results that was attributable to heterogeneity between the trials
	3. Ergebnisdarstellung

Siehe auch:

Luo et al. 2015 [28].

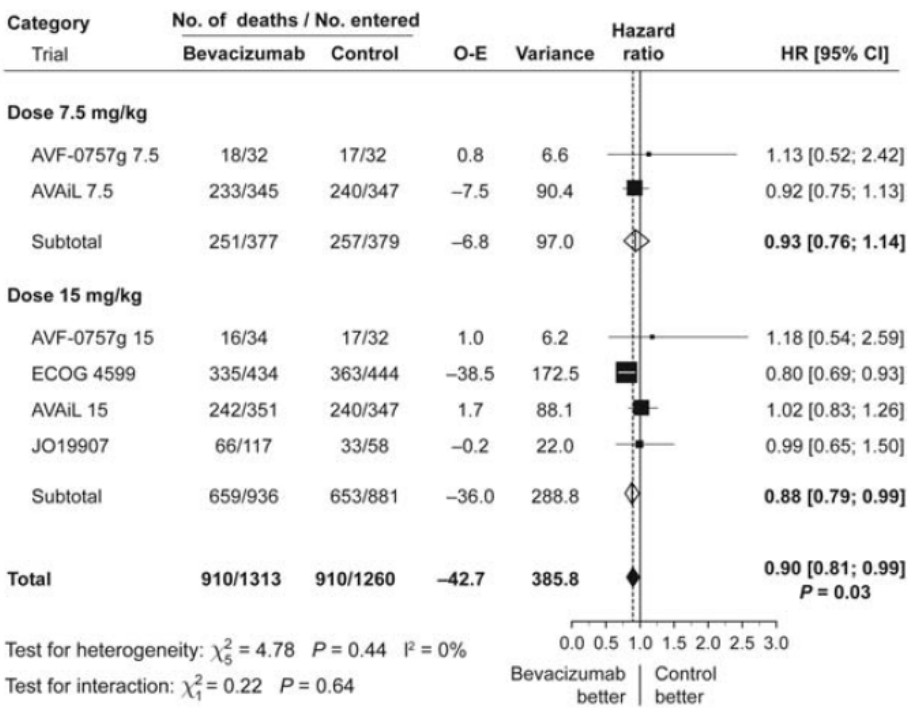
Trial	Design, main inclusion/exclusion criteria, primary end point	Treatment arms[a]	*N* analysed /randomly assigned patients
AVF-0757g [24]	Design: open-label, parallel-group, multicentre, blinded assessment phase II Inclusion critera: histologically confirmed stage IIIB (with pleural effusion), stage 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	Bevacizumab 7.5 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Bevacizumab 15 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Carboplatin + paclitaxel	32/32 34/35 32/32
ECOG 4599 [21]	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	Bevacizumab 15 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Carboplatin + paclitaxel	434/434 444/444
AVAiL [22]	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	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]	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	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 cycles for 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 bevacizumab monotherapy until disease progression or unacceptable toxicity. In AVF-0757g, non-progressing patients randomly assigned to bevacizumab could receive up to 18 doses of bevacizumab following the initial 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.

All trials used central randomisation stratified using between one and four factors (Table 2). Only one trial was doubleblind. For the main end point of this study, OS, an objective end point, the absence of blinding was not a problem. The proportion of randomly assigned patients excluded from the analysis by trial ranged from 0% to <3% and overall was 0.3%. Follow-up was good without clear imbalance between arms.

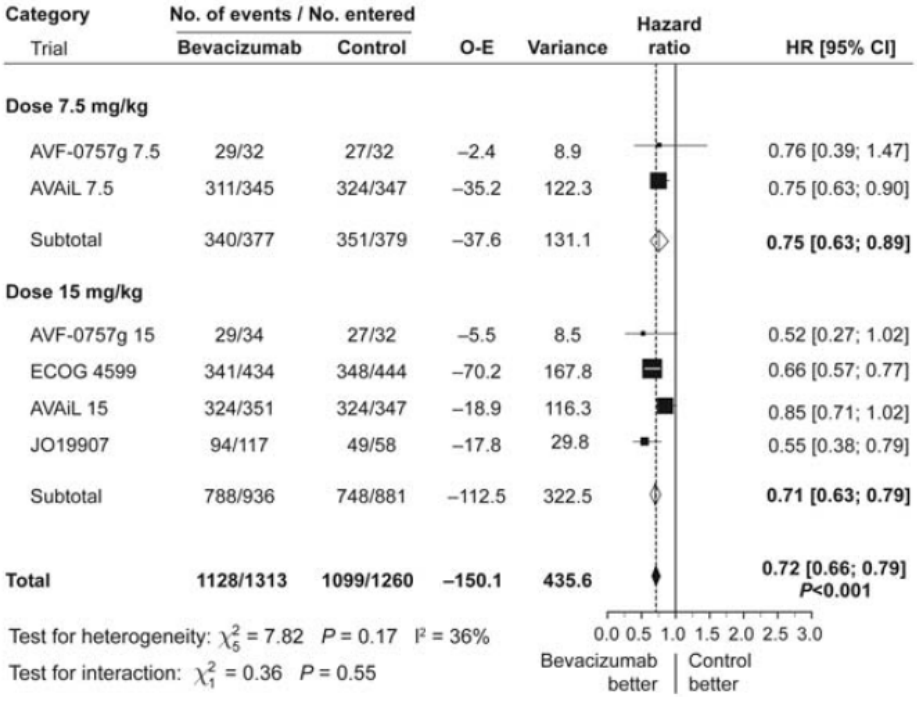
Overall survival (4 trials, 2.194 patients):

statistically significant difference in favor of bevacizumab plus chemotherapy, compared with chemotherapy alone, with HR of 0.90 (95% CI 0.81, 0.99; p = 0.03, I^2=0%). No significant difference between the two Bevacizumab doses (7.5 mg, 15 mg).



PFS (4 trials, 2.194 patients):

statistically significant difference in favor of bevacizumab plus chemotherapy, compared with chemotherapy alone HR of 0.72 (95% CI 0.66, 0.79; P < 0.001).



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
	4. Fazit der Autoren 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%. 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.
Mörth C et al., 2014 [30]. 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 <u>Siehe auch:</u> **Luo et al. 2015 [28].** **Li M, et.al. 2012 [25].** Pemetrexed plus platinum as the first-line	**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:** OS, PFS, ORR **Suchzeitraum:** Bis 07/213 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 12 (1114) **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane's risk of bias tool **Heterogenitätsuntersuchungen:** I^2
	3. Ergebnisdarstellung **<u>MÖRTH et al.</u>**

treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials

Table 1
Characteristics of eligible trials.

Author [trial name] (ref)	Study phase	Treatment arms	Dose and schedule of chemotherapy	PS analysis	No of patients
Kosmidis [8]	II	Gemcitabine	1250 mg/m^2 day 1 + 14, q4w	Dedicated to PS 2	47
		Carboplatin-Gemcitabine	3 AUC – 1250 mg/m^2 day 1 + 14, q4w		43
Morabito [CAPPA-2] [9]	III	Gemcitabine	1200 mg/m^2 day 1 + 8, q3w	Dedicated to PS 2	28
		Cisplatin-Gemcitabine	60–1200 mg/m2 day 1 + 8, q3w		29
Reynolds [USO-03012] [10]	III	Gemcitabine	1250 mg/m^2 day 1+ 8, q3w	Dedicated to PS 2	85
		Carboplatin-Gemcitabine	5 AUC – 1000 mg/m^2 day 1 + 8, q3w		85
Zukin [11]	III	Pemetrexed	500 mg/m^2 day 1, q3w	Dedicated to PS 2	102
		Carboplatin-Pemetrexed	5 AUC – 500 mg/m^2 day 1, q3w		103
Comella [SICOG 9909] [14]	III	Gemcitabine	1200 mg/m^2 day 1 + 8 + 15, q4w	Subset analysis	19
		Paclitaxel	100 mg/m^2 day 1 + 8 + 15, q4w		22
		Gemcitabine-Paclitaxel	1000 mg/m^2–80 mg/m2 day 1 + 8, q3w		15
		Gemcitabine-Vinorelbine	1000 mg/m^2–25 mg/m^2 day 1 + 8, q3w		21
Georgoulias [15]	III	Docetaxel	100 mg/m^2 day 1, q3w	Subset analysis	15
		Cisplatin-Docetaxel	80 mg/m^2 day 2–100 mg/m^2 day 1, q3w		15
Hainsworth [16]	III	Docetaxel	36 mg/m2 day 1 + 8 + 15, q4w	Subset analysis	57
		Docetaxel-Gemcitabine	30 mg/m^2–800 mg/m^2 day 1 + 8 + 15, q4w		65
Le Chevalier [17]	III	Vinorelbine	30 mg/m^2 weekly	Subset analysis	46
		Cisplatin-Vinorelbine	120 mg/m^2 day 1 + 29 –> q6w, 30 mg/m^2 weekly		42
		Cisplatin-Vindesine	120 mg/m^2 day 1 + 29 –> q6w, 3 mg/m^2 weekly for 6 wk –> q2w		33
Lilenbaum [CALGB 9730] [18]	III	Paclitaxel	225 mg/m^2 day 1, q3w	Subset analysis	50
		Carboplatin-Paclitaxel	6 AUC–225 mg/m2 day 1, q3w		49
Perrone [MILES] [19]	III	Vinorelbine	30 mg/m^2 day 1 + 8, q3w	Subset analysis	45
		Gemcitabine	1200 mg/m^2 day 1 + 8, q3w		41
		Vinorelbine-Gemcitabine	25–1000 mg/m^2 day 1 + 8, q3w		44
Quoix [IFCT-0501] [20]	III	Gemcitabine or Vinorelbine	1150 mg/m^2 day 1 + 8, q3w or 25 mg/m^2 day 1 + 8, q3w	Subset analysis	62
		Carboplatin-Paclitaxel	6 AUC day 1–90 mg/m^2 day 1 + 8 + 15, q4w		61
Sederholm [21]	III	Gemcitabine	1250 mg/m^2 day 1 + 8, q3w	Subset analysis	20
		Carboplatin-Gemcitabine	5 AUC day 1–1250 mg/m^2 day 1 + 8, q3w		24

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

no statistical heterogeneity was observed

OS (11 Studien, 1114 Patienten):

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

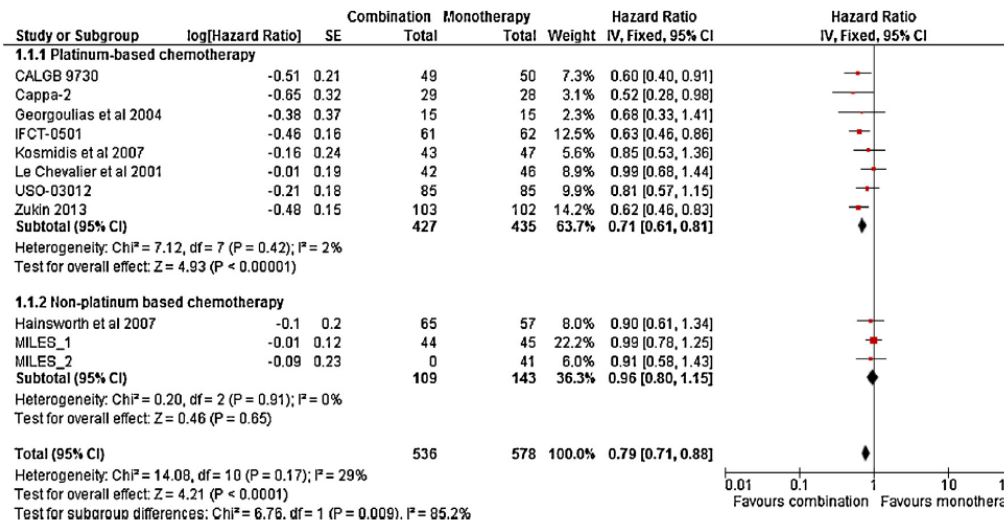


Fig. 2. Forest plot for overall survival (with subgroup analysis based on the administration of platinum-based or non-platinum based chemotherapy in combination arms).The size of the squares indicates the weight of the study. Error bars represent 95% confidence intervals (CIs). The diamond indicates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

PFS (5 Studien, 522 Patienten)

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

ORR (8 Studien, 822 Patienten)

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

grades III and IV toxicity (4 Studien)

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

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

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

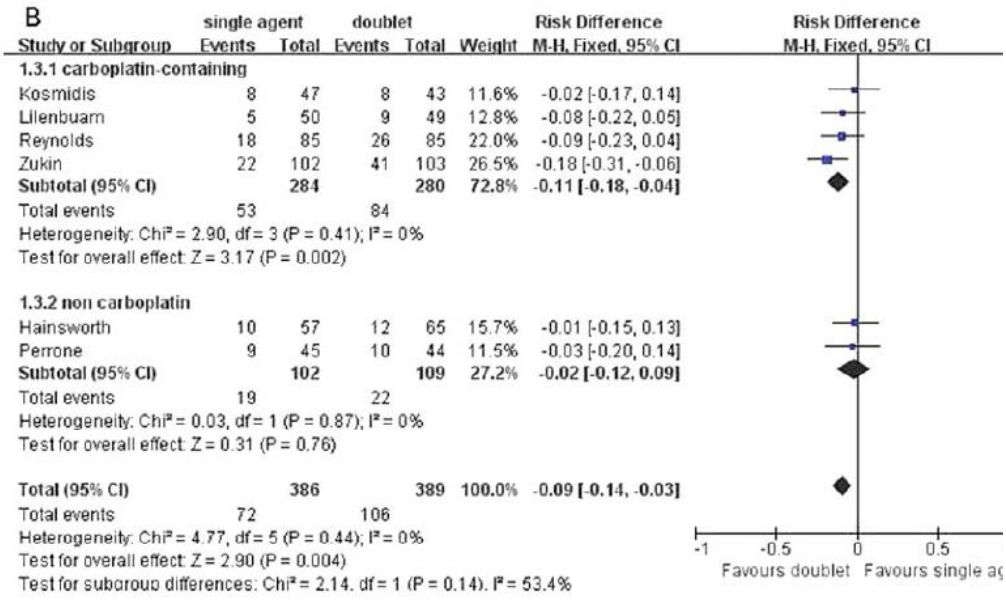
Abbreviations: No: number; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

<u>Luo et al.</u>

Mortalität:

Für OS vergleichbare Ergebnisse wie Mörth et al.

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

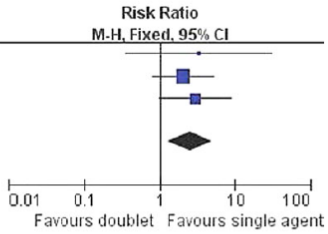


Toxizität:

A

Study or Subgroup	doublet Events	Total	single agent Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Kosmidis	3	43	1	47	8.8%	3.28 [0.35, 30.34]
Reynolds	12	79	6	81	54.4%	2.05 [0.81, 5.20]
Zukin	12	103	4	102	36.9%	2.97 [0.99, 8.91]
Total (95% CI)		**225**		**230**	**100.0%**	**2.50 [1.27, 4.90]**
Total events	27		11			

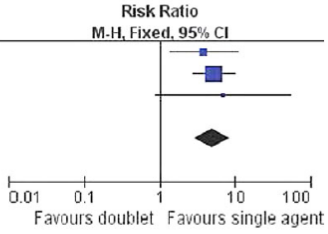
Heterogeneity: Chi² = 0.33, df = 2 (P = 0.85); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.66 (P = 0.008)



B

Study or Subgroup	doublet Events	Total	single agent Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Kosmidis	14	43	4	47	27.9%	3.83 [1.36, 10.73]
Reynolds	46	79	9	81	64.8%	5.24 [2.75, 9.97]
Zukin	7	103	1	102	7.3%	6.93 [0.87, 55.34]
Total (95% CI)		**225**		**230**	**100.0%**	**4.97 [2.93, 8.43]**
Total events	67		14			

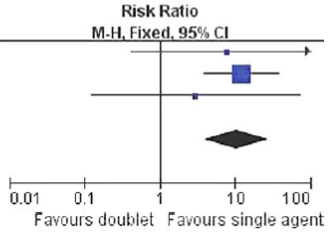
Heterogeneity: Chi² = 0.37, df = 2 (P = 0.83); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 5.95 (P < 0.00001)



C

Study or Subgroup	doublet Events	Total	single agent Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Kosmidis	3	43	0	47	12.1%	7.64 [0.41, 143.70]
Reynolds	35	79	3	81	75.1%	11.96 [3.83, 37.31]
Zukin	1	103	0	102	12.7%	2.97 [0.12, 72.09]
Total (95% CI)		**225**		**230**	**100.0%**	**10.29 [3.80, 27.85]**
Total events	39		3			

Heterogeneity: Chi² = 0.69, df = 2 (P = 0.71); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.59 (P < 0.00001)



4. Fazit der Autoren

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

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

Luo et al.: In conclusion, the results from our meta-analysis imply that carboplatin-containing doublet chemotherapy may well be superior to non-carboplatin containing treatment. Additional prospective clinical trials are warranted to evaluate treatment combinations.

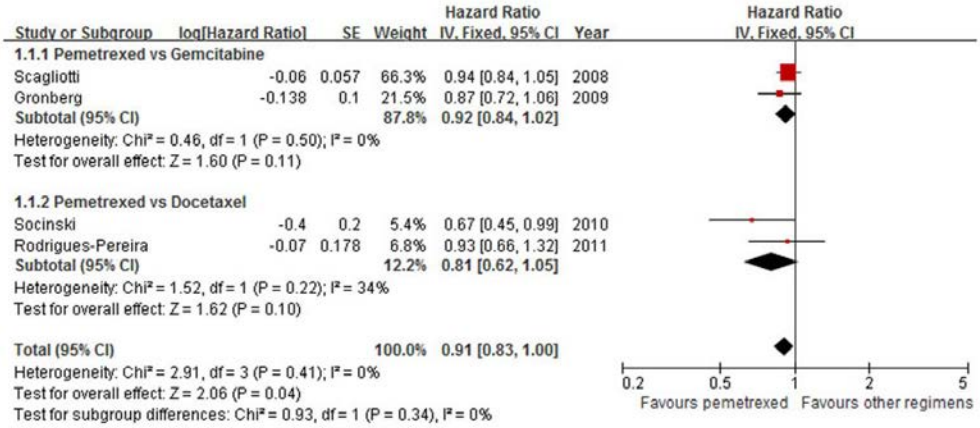
5. Hinweise durch FB Med

Die Ergebnisse von Luo et al. sind mit den Ergebnissen von Mörth et al. vergleichbar. Alle in Luo eingeschlossenen Studien (insgesamt 6) wurden auch in Mörth eingeschlossen, jedoch wurden in Mörth noch 6 weitere Studien

	eingeschlossen. Diese Diskrepanz lässt sich weder durch den Suchzeitraum noch durch andere Parameter erklären. Luo fand, ohne dies explizit in den Ein- und Ausschlussgründen zu nennen, ausschließlich Studien zu Carboplatin, während bei Mörth auch Studien zu Cisplatin eingeschlossen wurden. Luo untersuchte neben OS auch Ansprechen und die 1-Jahres Überlebensrate.
Li M, et.al. 2012 [25]. Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials **Jiang J et al., 2013 [23].** Paclitaxel plus platinum or gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results from 6 randomized controlled trials	**1. Fragestellung** To compare the efficacy and toxicities of pemetrexed plus platinum with other platinum regimens in patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)
	2. Methodik **Population:** previously untreated NSCLC patients stage IIIB or IV **Intervention:** pemetrexed plus cisplatin or carboplatin chemotherapy (PPC) **Komparator:** third-generation agents plus cisplatin or carboplatin regimens (PBR) **Endpunkt:** OS, PFS, Response, Toxizität **Suchzeitraum:** Bis 2011 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 4 (n=2518) **Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad **Heterogenität**: I^2
	3. Ergebnisdarstellung **Table 1.** Characteristics of Studies Included in the Meta-analysis. (see table below) **OS (4 RCTs)**: • statistisch signifikanter Vorteil der Pemetrexed-Regime (HR=0.91, 95% CI:0.83–1.00, p=0.04; I^2=0) • Subgroup analysis was conducted according to the different drugs used in PBR. Compared with gemcitabine or docetaxel plus platinum, PPC showed a

Study	Quality (Scores)	Therapy	n	Age Median	Male (%)	Stage IIIB(%)	Stage IV(%)	Non-squ (%)
Scagliotti et al. [7]	3	PEM- 500 mg/m2 d1+P-75 mg/m2 d1, q3w	862	61.1	70.2	23.8	76.2	71.7
		GEM-1,250 mg/m2 d1,8+P-75 mg/m2 d1, q3w	863	61.0	70.1	24.3	75.7	73.5
Gronberg et al. [9]	3	PEM- 500 mg/m2 d1+P#-AUC 5 d1, q3w	219	64	56	29	71	74
		GEM-1,000 mg/m2 d1,8+P#-AUC 5 d1, q3w	217	66	59	28	72	77
Socinski et al. [10]	2	PEM- 500 mg/m2 d1+P#-AUC 6 d1, q3w	74	66	55	7	93	70
		Doc-75 mg/m2 d1+P#-AUC 6 d1, q3w	72	65	58	8	92	81
Rodrigues-Pereira et al. [17]	3	PEM- 500 mg/m2 d1+P#-AUC 5 d1, q3w	106	60.1	60.4	16	84	100
		Doc-75 mg/m2 d1+P#-AUC 5 d1, q3w	105	58.9	47.6	21.9	78.1	100

beneficial trend in terms of OS despite a lack of statistical significance (HR = 0.92, 95% CI: 0.84–1.02, p =0.11; HR= 0.81, 95% CI: 0.62–1.05, p =0.10, respectively). There was no evidence of heterogeneity between the studies (I2 = 0%, p= 0.50; I2 = 34%, p =0.22, respectively). There was no evidence of statistical interaction between the two subgroups (p= 0.36).



PFS (2 RCTs): Kein Unterschied

Toxizität:

- Hematological Toxicity: Chemotherapy toxicity was described as patients experiencing grade 3–4 toxicity. Compared with other PBR, PPC led to less grade 3–4 neutropenia and leukopenia (OR =0.50, 95% CI: 0.34–0.74, p =0.0005; OR=0.41, 95% CI: 0.25–0.65, p= 0.0002, respectively). Compared with the gemcitabine-based regimen, a statistically significant decrease in thrombocytopenia but not in anemia was observed (OR = 0.28, 95% CI: 0.21–0.37, p,0.00001; OR= 0.72, 95% CI: 0.39–1.34, p= 0.30, respectively). Compared with the docetaxel-based regimen, a statistically significant increase in thrombocytopenia and anemia was observed (OR = 5.75, 95% CI: 2.45–13.52, p,0.0001; OR= 9.95, 95% CI: 2.94–33.68, p =0.0002, respectively). The pooled ORs for hematological toxicity were performed using the random-effort model because of heterogeneities.
- Non-hematological Toxicity: Compared with other PBR, PPC led to more grade 3–4 nausea (OR = 1.63, 95% CI: 1.11–2.39, p= 0.01) but not vomiting and diarrhea (OR = 0.98, 95% CI: 0.67–1.44, p= 0.92; OR=0.24, 95% CI: 0.05–1.13, p= 0.07, respectively). There was no significant heterogeneity for all the nonhematological toxicity analyses.

4. Fazit der Autoren

The main finding of the present meta-analysis is that PPC improved OS homogenously and significantly, when compared with other PBR, with a 9% reduction in the risk of death. But the subgroup meta-analysis concerning gemcitabine and docetaxel failed to show positive benefits in PPC. Although the association between histology and survival in NSCLC is controversial, our results

	show a significant 13% OS improvement in non-squamous patients treated with pemetrexed. There were more non-squamous patients than squamous patients in the selected four trials (from 70% to 100%), implying that non-squamous patients might play a greater role in the meta-analysis of OS for all NSCLC patients. In conclusion, this meta-analysis demonstrates that PPC in the first-line setting leads to a significant survival advantage for advanced NSCLC patients and non-squamous patients compared with other PBR. Taking into account less toxicity (such as neutropenia and leukopenia), PPC could be considered as the firstline treatment option for patients with advanced NSCLC, especially those with non-squamous histology.
Jiang J et al., 2013 [23]. Paclitaxel plus platinum or gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results from 6 randomized controlled trials **Cui J et al., 2013 [9].** The Efficacy of Bevacizumab Compared with Other Targeted Drugs for Patients with Advanced NSCLC: A Meta-Analysis from 30 Randomized Controlled Clinical Trials	**1. Fragestellung** 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.
	2. Methodik **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 **Suchzeitraum:** bis 2010 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 6 (n=2.793) **Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad **Heterogenität**: I^2
	3. Ergebnisdarstellung 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. Kein Publikationsbias

Table 1 Characteristics of the 6 trials eligible for the meta-analysis

Study ID [references]	Regimens	*n*(ITT)	*n*(t)	Male (%)	PS 0–1 (%)	Median age (years)	SCC (%)	IV or recurrent (%)	MST (95 % CI) (months)
Scagliotti2002 [19]	G 1250 mg/m^2 d1,8 + P 75 mg/m^2 d1	205	205	81.0	95	63	33.0	81.0	9.8 (8.6–11.2)
	T 225 mg/m2 d1 + C AUC 6.0 d1	204	201	76.0	92	62	32.0	82.0	10.0 (9.0–12.5)
Schiller2002 [20]	G 1000 mg/m^2 d1,8,15 + P 100 mg/m^2 d1[a]	301	293	62.0	95	64	–	86.0	8.1 (7.2–9.4)
	T 135 mg/m^2 d1 + P 75 mg/m^2 d1	303	300	64.0	94	62	–	89.0	7.8 (7.0–8.9)
	T 225 mg/m^2 d1 + C AUC 6.0 d1	299	293	62.0	95	63	–	86.0	8.1 (7.0–9.5)
Smit2003 [21]	G 1250 mg/m^2 d1,8 + P 80 mg/m^2 d1	160	158	70.6	88.8	57	25.6	79.4	8.9 (7.8–10.5)
	T 175 mg/m^2 d1 + P 80 mg/m^2 d1	159	154	59.7	88	57	18.9	81.8	8.1 (6.2–9.9)
Langer2007 [22]	G 1000 mg/m^2 d1,8 + P 60 mg/m^2 d1	49	47	59.0	PS = 2	67	21.0	83.0	6.9
	T 200 mg/m^2 d1 + C AUC 6.0 d1	54	51	74.0	PS = 2	65	18.0	92.0	6.2
Ohe2007 [23]	G 1000 mg/m^2 d1,8 + P 80 mg/m^2 d1	151	151	69.2	100	61	19.9	79.5	14.0
	T 200 mg/m^2 d1 + C AUC 6.0 d1	150	148	68.3	100	63	21.4	80.7	12.3
Treat2010 [24]	G 1000 mg/m^2 d1,8 + C AUC 5.5 d1	379	356	58.3	99.5	64	17.7	90.0	7.9 (7.1–9.2)
	T 225 mg/m^2 d1 + C AUC 6.0 d1	379	366	60.9	98.9	64	16.1	89.4	8.7 (7.7–9.9)

d day, *G* gemcitabine, *T* paclitaxel, *P* cisplatin, *C* carboplatin, *AUC* area under the curve, *n(ITT)* number of patients for the intention-to-treatment analysis, *n(t)* number of patients receiving at least one dose treatment, *PS* performance status according to ECOG/WHO/Zubrod, *SCC* squamous cell carcinoma, *MST* median survival time

[a] Repeated every 4 weeks, other regimens repeated every 3 weeks

1-Jahres-Überleben (6 trials): no statistically significant difference (RR = 0.99, 95% CI = 0.90–1.09, p = 0.87; I²=6%)

Gesamtüberleben (6 trials): no statistically significant difference (RR = 1.06, 95% CI = 1.00–1.13, p = 0.07; I²=16%)

Response (6 trials): no statistically significant difference (RR = 0.99, 95 % CI = 0.88–1.13, p = 0.92, I²=9%)

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.

4. Fazit der Autoren

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.

In order to avoid the bias caused by different platinum, we conducted sensitivity analyses after omitting trials in which paclitaxel was compared with gemcitabine combined with a different platinum. All the sensitivity analyses agreed with the above results.

Cui J et al., 2013 [9].

The Efficacy of Bevacizumab Compared with Other Targeted Drugs for Patients with

1. Fragestellung

The extent of the benefit of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of advanced nonsmall- cell lung cancer (NSCLC) is still unclear. We performed this meta-analysis to compare the efficacy of bevacizumab with other commonly used targeted drugs for different patients with advanced NSCLC.

2. Methodik

Advanced NSCLC: A Meta-Analysis from 30 Randomized Controlled Clinical Trials **Burotto M, et al., 2015 [7].** Gefitinib and Erlotinib in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Toxicity and Efficacy of Randomized Clinical Trials	**Population**: patients with confirmed stage IIIB, stage IV or recurrent NSCLC based on historical or cytological evidence, 1. und 2. Linie **Intervention**: bevacizumab (15 mg/kg) with chemotherapy **Komparator**: standard chemotherapy alone **Endpunkt**: OS, ORR, PFS **Methode**: systematic review and meta-analysis of RCTs (placebo-controlled or other types of superiority trial as well as noninferiorityv trial) **Suchzeitraum**: 1999 to 2011 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 30 (k.A.) **Qualitätsbewertung der Primärstudien:** Jadad Score 3. Ergebnisdarstellung ***Erste Linie (chemotherapy-naıve patients)*** the pooled OR of response rate was 2.741(95%CI: 2.046, 3.672), the pooled HR for disease progression was 0.645 (95%CI: 0.561, 0.743), the pooled HR for death was 0.790 (95%CI: 0.674, 0.926), respectively **2. Linie** adjusted HR for previously-treated patients was 0.680 (95%CI: 0.492, 0.942) EGFR-Status **Table 2.** Crude and risk-adjusted hazard ratio of BEV comparing to C/E/G.

patients	Response variable	Treatment group	Number of trials	Crude		Adjusted	
				HR_{Crude}	95%CI	$HR_{Adjusted}$	95%CI
Chemotherapy-naïve	HR_{PFS}	Bev	3	0.753	(0.570, 0.996)	0.847*	(0.687, 1.043)
		C/E/G	18	1	–	1	–
Previously-treated	HR_{PFS}	Bev	2	0.758	(0.482, 1.191)	0.680*	(0.492,0.942)
		C/E/G	6	1	–	1	–
Chemotherapy-naïve	HR_{OS}	Bev	2	0.774	(0.617, 0.972)	1.151**	(0.828, 1.600)
		C/E/G	18	1	–	1	–
Previously-treated	HR_{OS}	Bev	2	0.985	(0.658, 1.475)	1.262**	(0.927, 1.710)
		C/E/G	6	1	–	1	–

*$HR_{adjusted}$ was adjusted by $ln(OR_{ORR})$.
**$HR_{adjusted}$ was adjusted by $ln(HR_{PFS})$.

Among the 30 clinical trials included in the meta-analysis, 25 reported hazard ratios for PFS and OS (HRPFS and HROS) and the corresponding 95% confidence intervals (CIs). For other 5 trials, 3 reported the HRPFS directly and 2 reported the HROS directly. In terms of the efficacy for patients treated with gefitinib (2 trials [15,17] for EGFR-mutated patients among 14 clinical trials), meta-analysis showed that pooled ORORR in EGFRmutated patients was 4.862 (95%CI: 3.064, 7.715; I2= 20.2%; Figure 3) compared to 1.199 (95%CI: 1.003, 1.434; I2 =43.3%) in EGFR untested patients (P,0.001). Pooled HRPFS in EGFRmutated patients (0.379, 95%CI: 0.235, 0.611; I2 = 74.2%) was smaller than that in EGFR untested patients (0.896, 95%CI: 0.738, 1.087; I2= 79.1%, P= 0.001). In addition, pooled HROS in EGFR-mutated patients was 1.046 (95%CI: 0.509, 2.149; I2 = 63.0%), compared to 1.005 (95%CI: 0.924, 1.093; I2 = 38.5%) in EGFR untested patients (P= 0.914). Therefore, in the following comparison, we compared bevacizumab with other targeted drugs (gefitinib, erlotinib and cetuximab) in EGFR untested patients. However, in terms of HROS, the comparison was made in both EGFR-mutated and EGFR untested patients.

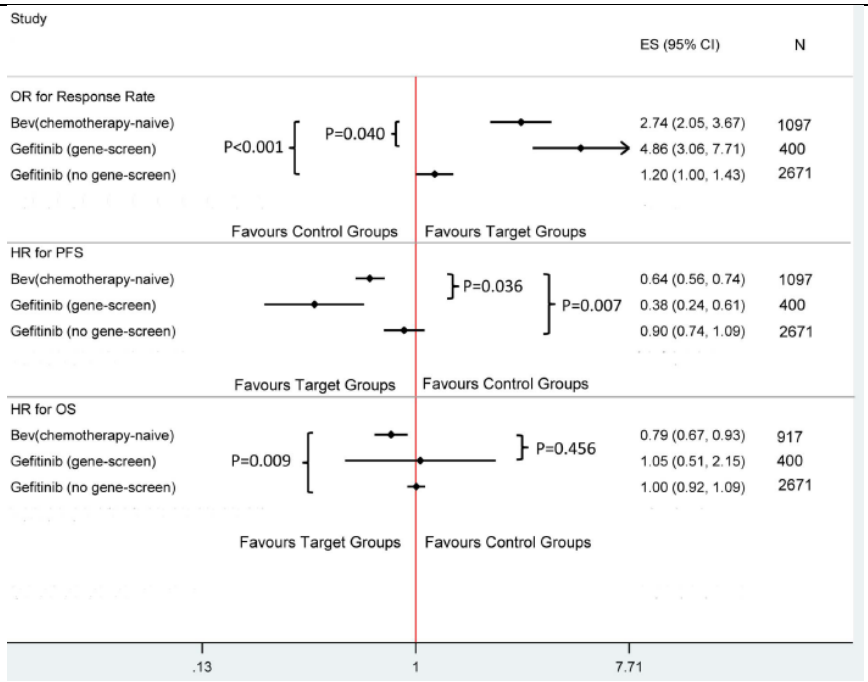


Fig. 3 Response rate, PFS, OS of Bevacizumab versus Gefitinib in NSCLC patients with different EGFR status.

4. Fazit der Autoren: Our meta-analyses showed that compared to other commonly used targeted drugs, chemotherapy with bevacizumab significantly improved patients' response rate, PFS and OS. In addition, bevacizumab provided significantly higher OR_{ORR}, lower HR_{PFS}, and lower HR_{OS} among chemotherapy-naıve patients, and lower HR_{PFS} among previous treated patients. It was also found that in EGFRmutated patients, gefitinib significantly improved OR_{ORR} and reduces HR_{PFS}. However, in general patients with EGFR status untested, bevacizumab showed a clear benefit in OR_{ORR}, HR_{PFS}, as well as HR_{OS}, compared with gefitinib.

5. Hinweise durch FB Med von den Autoren:

Our study included clinical trials with only slightly different enrollment criteria and patient demographics. However patient characteristics (age, gender, ECOG performance status) were found not to be balanced between groups in a small number of trials. Such patient level difference may lead to heterogeneity in the meta-analysis. Inconsistency of chemotherapies of the control group did exist in this analysis, which could not be eliminated due to the study background. Finally, the clinical trials collected in this study show high heterogeneity.

Burotto M, et al., 2015 [7].

Gefitinib and Erlotinib in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Toxicity and

1. Fragestellung

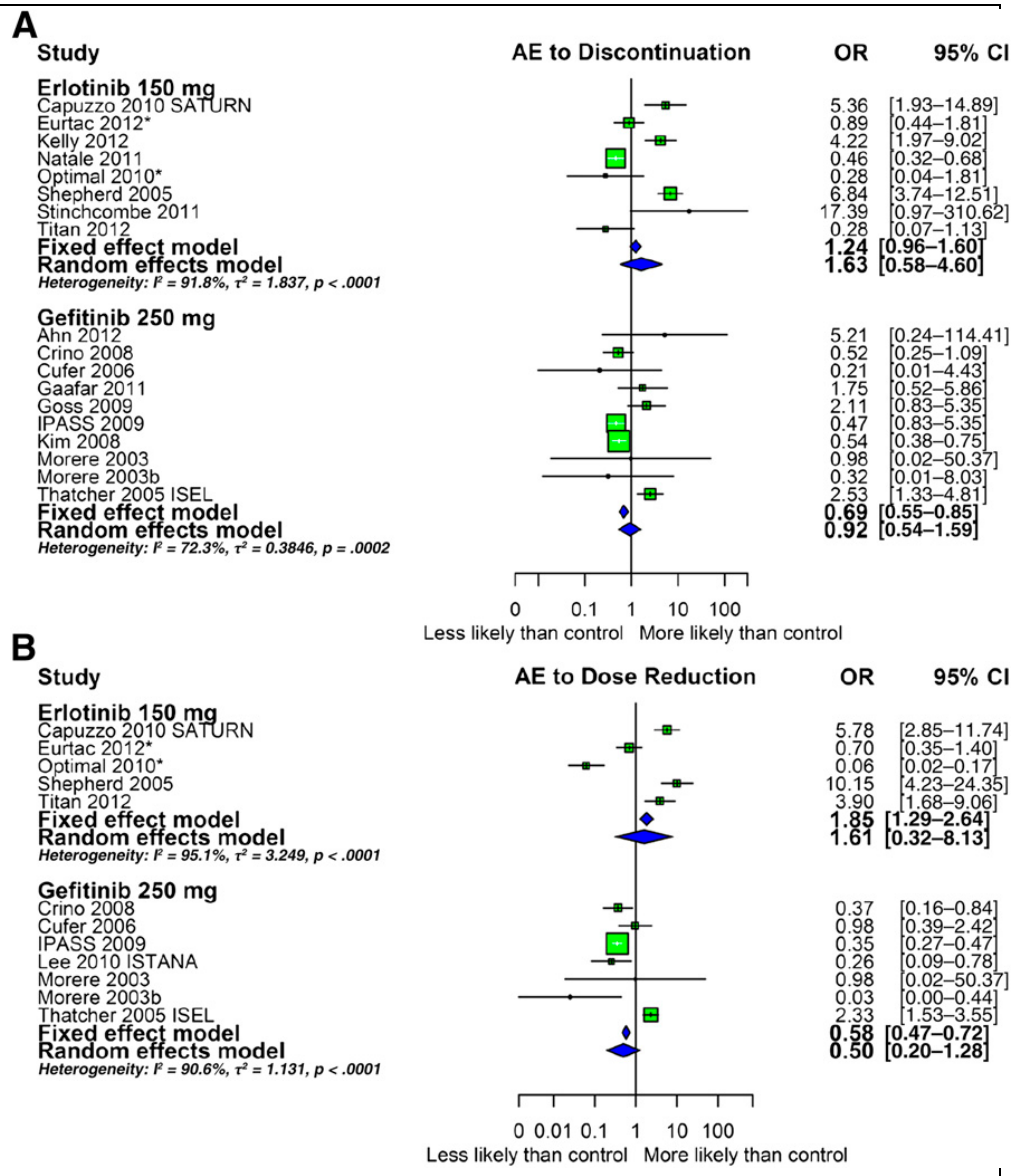
The objective of this study was to compare the efficacy and toxicity of erlotinib, gefitinib, and afatinib in NSCLC.

2. Methodik

Population: advanced or metastatic stage IIIB or IV NSCLC according to the sixth American Joint Committee on Cancer classification

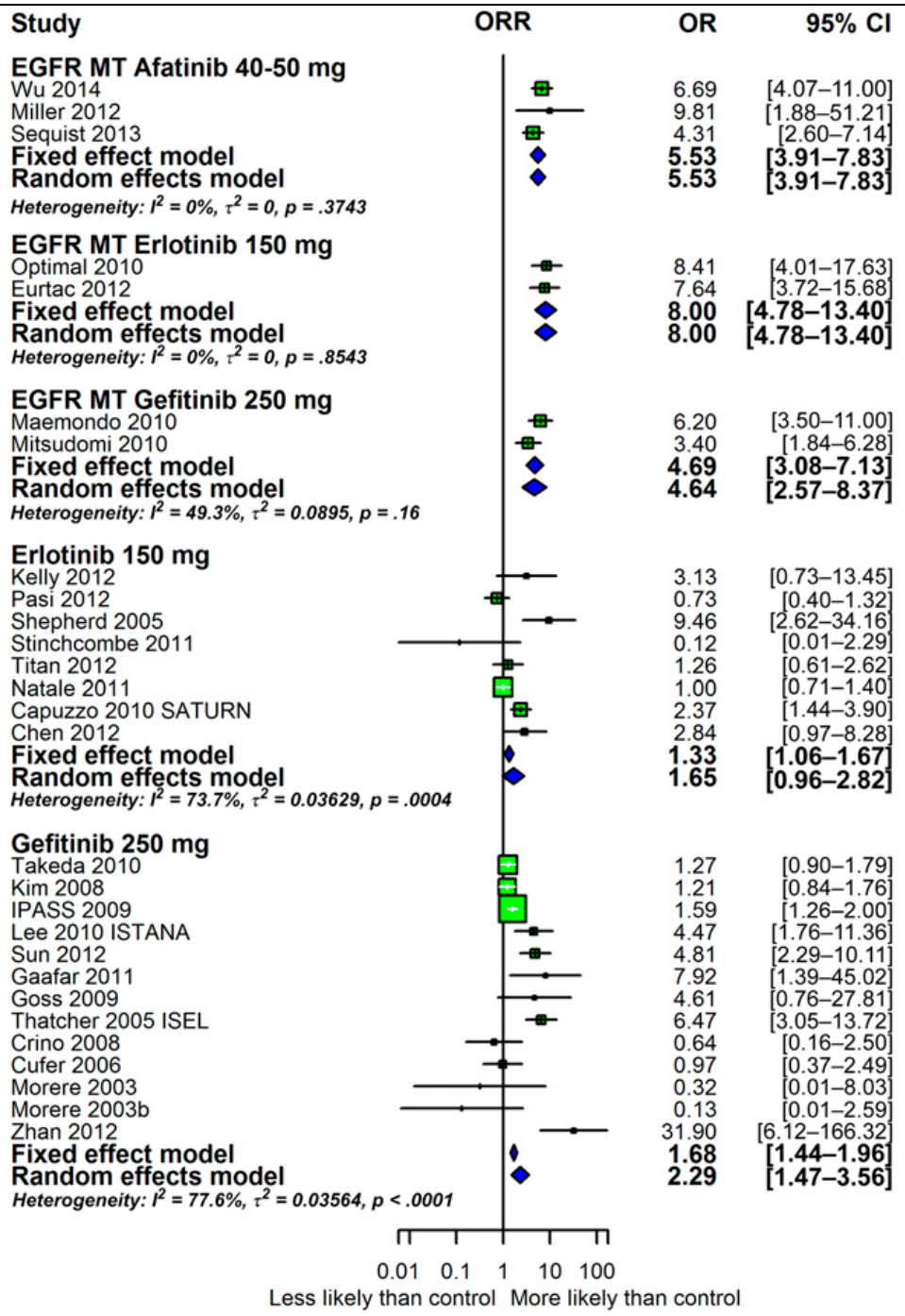
Intervention: erlotinib or gefitinib

Efficacy of Randomized Clinical Trials **Wang F et al, 2012 [49].** 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	**Komparatoren**: control arm did not receive erlotinib, gefitinib, or any other TKI **Endpunkte**: primär: PFS or OS; sekundär: nicht spezifiziert **Suchzeitraum**: 01/2003 – 12/2013 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** Erlotinib: 12/4 227, Gefitinib: 16/7 043 **Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad-Score (phase II and phase III randomized studies; the treatment arm receiving the EGFR TKI had <40 patients) **Heterogenitätsuntersuchungen**: chi-square test
	3. **Ergebnisdarstellung** **Qualität der Studien:** trials had median/mean Jadad scores of 3/3.5 and 3/3 for gefitinib and erlotinib, respectively. 12 erlotinib reports included 7 phase III and 5 randomized phase II trials 16 gefitinib studies were 11 phase III and 5 randomized phase II trials for efficacy analyses comparing median OS and PFS distributions in the experimental arms of the erlotinib and gefitinib studies, we also analyzed trials according to the characteristics of the patients enrolled and the line of treatment, using the following groups: monotherapy in second line, monotherapy in first line (including the four trials in patient with mutated EGFR), maintenance or consolidation in first line, and monotherapy in the elderly population. **Toxitizität** There is no direct comparison between erlotinib and gefitinib. Clinical toxicities, including pruritus, rash, anorexia, diarrhea, nausea, fatigue, mucositis, paronychia, and anemia, were similar between erlotinib and gefitinib, although somestatistical differences were observed.



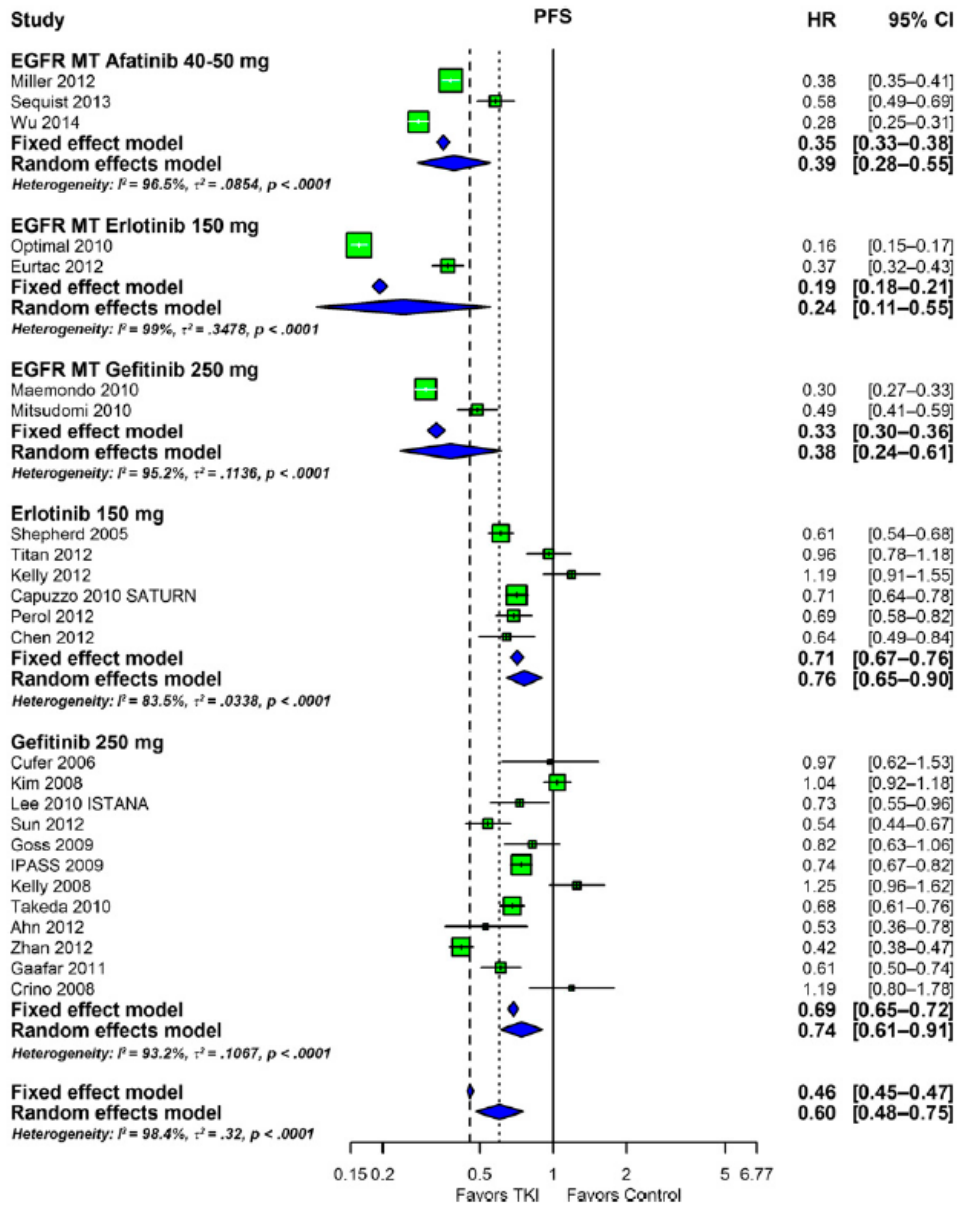
Forest plot depicting the meta-analysis using fixed-and random-effects models for drug discontinuation and dose reduction due to adverse events. An OR>1 indicates that the outcome was morelikely to occur in the arm receiving the tyrosine kinase inhibitor. (A): OR for drug discontinuation. (B): OR for dose reduction.

ORR



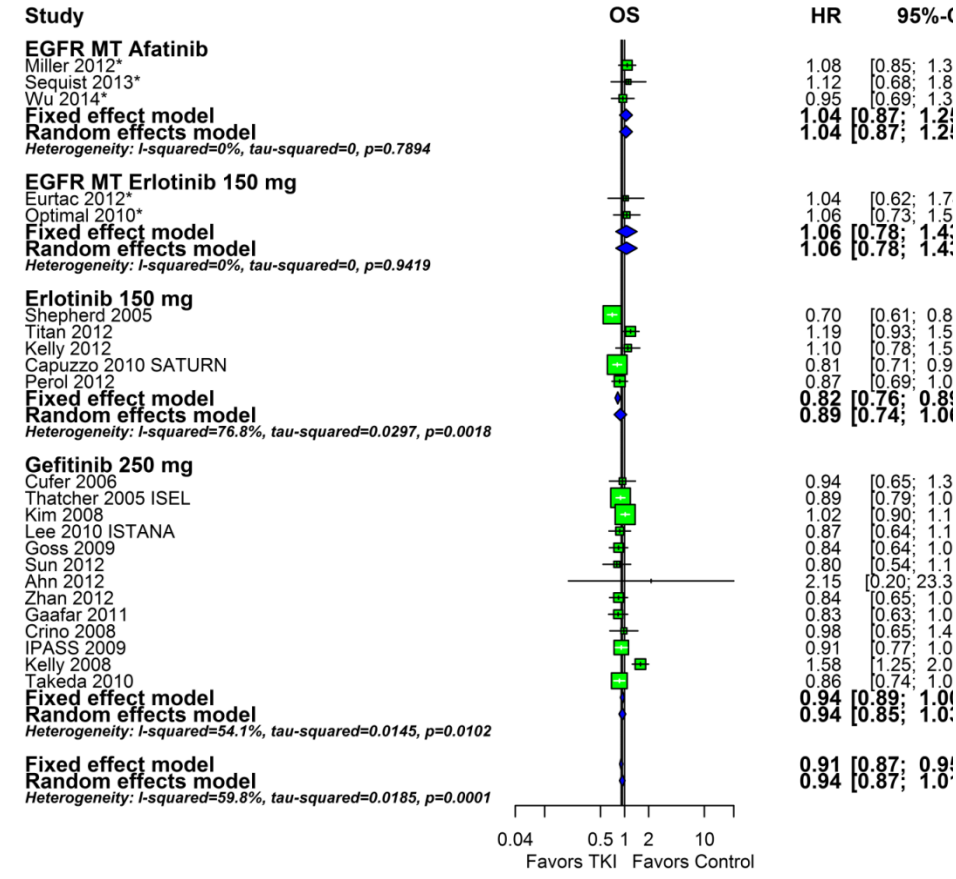
Forest plot depicting the efficacy of afatinib, erlotinib, and gefitinib in the studies evaluated as measured by ORR. An OR of > 1indicates that the arm with the tyrosine kinase inhibitor (TKI) performed better. An OR of <1 indicates that the arm with the TKI performed worse.The three groups at the top designated EGFRMT are studies that enrolled only patients with tumors harboring mutations in EGFR. The two groups at the bottom represent erlotinib and gefitinib studies conducted in all patients without prior determination of EGFR status.

PFS



Forest plot depicting the meta-analysis of the PFS HR outcome. An odds ratio of <1 indicates that the arm with the tyrosine kinase inhibitor performed better than the control.

OS (OS outcomes have poorer hazard ratios than those for PFS)



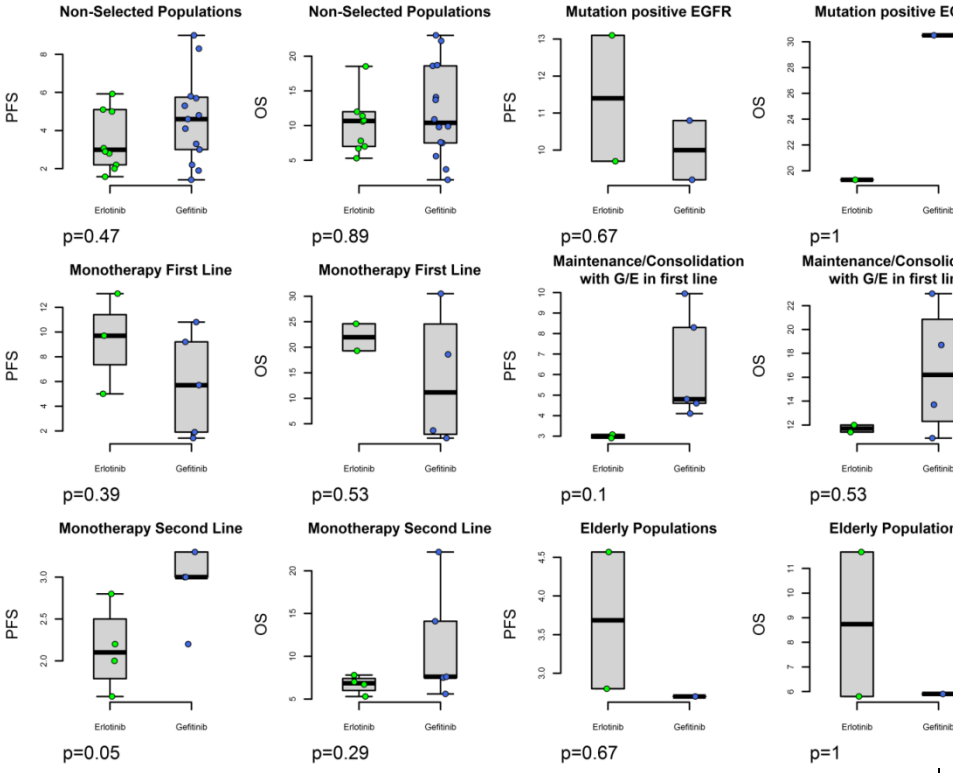


Figure S8: Efficacy analysis in all studies and in various subgroups

	comparing the efficacy of erlotinib and gefitinib. Results are presented for both reported median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) distributions. Boxplots depict the distributions, including the following attributes: the median (solid bar), interquartile range (IQR, box), the range as 1.5 times the IQR (dashed line, excluding any outliers), and the individual study data overlaid as scatterplots.
	4. Fazit der Autoren Gefitinib has similar activity and toxicity compared with erlotinib and offers a valuable alternative to patients with NSCLC. Afatinib has similar efficacy compared with erlotinib and gefitinib in first-line treatment of tumors harboring EGFR mutations but may be associated with more toxicity, although further studies are needed. Gefitinib deserves consideration for U.S. marketing as a primary treatment for EGFR-mutant NSCLC. 5. Hinweise der FBMed von den Autoren: No head-to-head comparisons heterogeneity within subgroups for certain outcomes (i.e., variation between studies exists beyond that forwhich treatment group accounts) some might argue the 150-mg erlotinib dose is the maximum tolerated dose but that the 250-mg gefitinib dose is not, and this may "penalize" erlotinib; however, these are the approved doses and the doses for which data were available inclusion of patients with and without mutations makes analysis more difficult *Anmerkungen der FB Med: Phase II Studien eingeschlossen, Jadad Score aber insgesamt gering DISCLOSURES: The authors indicated no financial relationships.*
Wang F et al, 2012 [49]. 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 **Al-Saleh K, et**	1. Fragestellung To define the efficacy of gefitinib in chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer, we carried out a meta-analysis of randomized controlled trials.
	2. Methodik **Population:** advanced NSCLC, patients with known EGFR mutation status **Intervention:** gefitinib therapy as first-line treatment **Komparator:** conventional therapy **Endpunkte:** PFS, OS **Suchzeitraum:** bis 01/2011 **Anzahl eingeschlossene Studien/Ptienten (Gesamt):** 7 (4656) **Qualitätsbewertung der Studien:** criterions: (1) generation of allocation concealment, (2) description of drop-outs, (3) masking of randomisation, intervention, outcome assessment, (4) intention-to-treat analyses, (5) final analysis reported. Each criterionwas rated as yes, no or unclear. **Heterogenitätsuntersuchungen:** I^2
	3. Ergebnisdarstellung

al. 2012 [1].

Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis

Characteristics of included studies

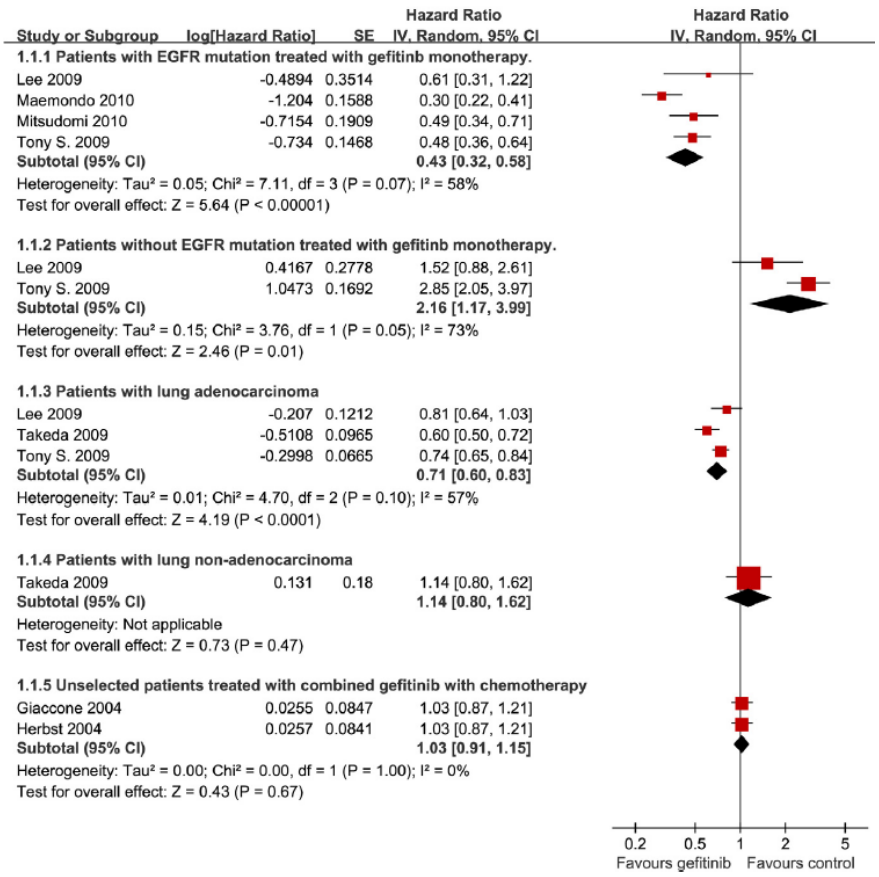
References		n	Gender (%)		Age (year)	Therapy regimen	Patient selection*	Publication status	Follow-up period	Ethnicity
			Male	Female						
Gefitinib monotherapy versus platinum-doublet chemotherapy										
[14]	E	115	36.8	63.2	63.9 ± 7.7	G	Yes	Published	527 days	Asian
	C	115	36.0	64.0	62.6 ± 8.9	PC ≥ 3 cycles				
[11]	E	86	31.4	68.6	64 (34–74)	G	Yes	Published	81 days	Asian
	C	86	30.2	69.8	64 (41–75)	CD × (3–6) cycles				
[16]	E	609	20.5	79.5	57 (24–84)	G	Yes	Published	5.6 months	Asian
	C	608	20.9	79.1	57 (25–84)	PC × 6 cycles				
[15]	E	159	–	–	–	G	Yes	Abstract	–	Asian
	C	150				GC × 9 cycles				
Gefitinib combined with systemic chemotherapy										
[10]	E_1	365	72.1	27.9	61 (31–85)	(GC + G) × 6 cycles, then G	No	Published	15.9 months	White†
	E_2	365	76.7	23.3	59 (34–83)	(GC + G) × 6 cycles, then G				
	C	363	72.2	27.8	61 (33–81)	GC × 6 cycles				
[9]	E_1	347	59.9	40.1	62 (26–82)	(PC + G) × 6 cycles, then G	No	Published	>12 months	White†
	E_2	345	57.7	42.3	61 (27–86)	(PC + G) × 6 cycles, then G				
	C	345	61.4	38.6	63 (31–85)	PC × 6 cycles				
Gefitinib sequential therapy after chemotherapy										
[13]	E	300	64.0	36.0	62 (25–74)	PD × 3 cycles, then G	No	Published	2 years	Asian
	C	298	64.1	35.5	63 (35–74)	PD × 6 cycles				

G, continued gefitinib; PC, paclitaxel carboplatin; CD, cisplatin docetaxel; GC, gemcitabine cisplatin; PD, continued platinum-doublet chemotherapy.

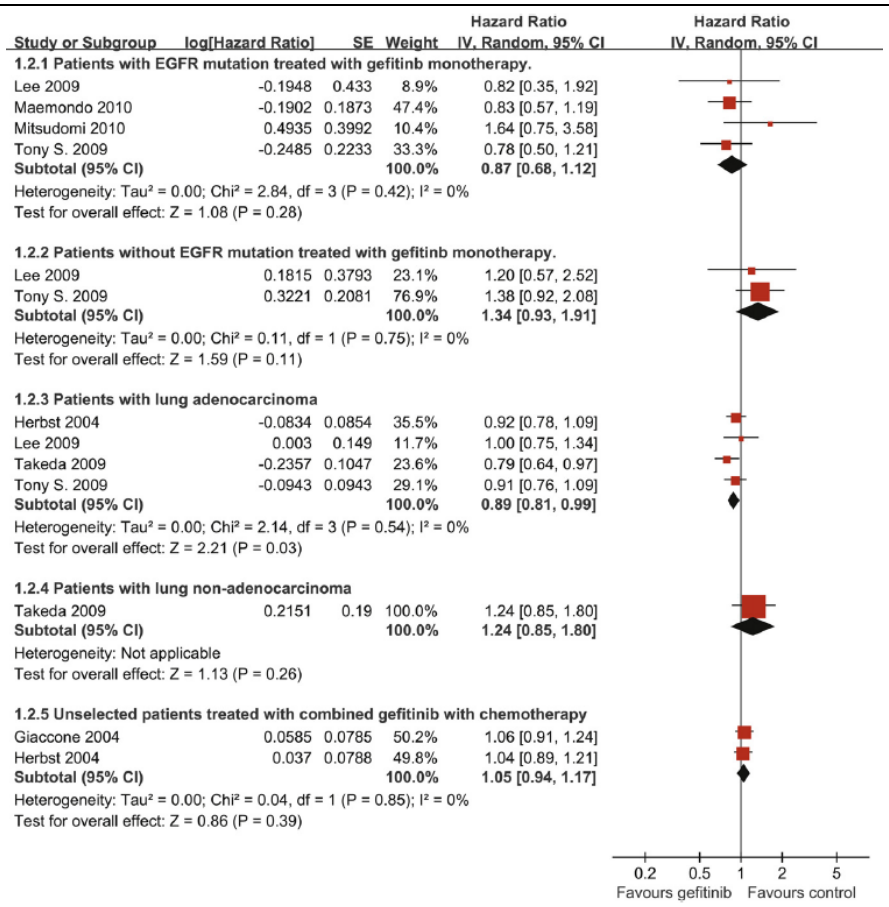
* Patients were selected molecularly or clinically.

† Most patients.

PFS



OS

	 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In conclusion, 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.
Al-Saleh K, et al. 2012 [1]. Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis **Brown T, et al. 2013 [6].** Clinical	**1. Fragestellung** We therefore undertook a systematic review and meta-analysis of the available evidence on the efficacy of pemetrexed compared with other chemotherapeutic agents as first- or second-line treatment in advanced nsclc.
	2. Methodik **Population:** advanced NSCLC (stages iii and iv) **Intervention:** pemetrexed **Komparator:** active treatment or with placebo **Endpunkt:** OS (minimum follow up of 12 months)

effectiveness of first-line chemoradiation for adult patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review	**Suchzeitraum:** Bis Januar 2010 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 5 RCTs (4 Studien: compared pemetrexed with another treatment (three in first-line therapy and one in second-line therapy). 1 Studie: compared pemetrexed as maintenance therapy with a placebo control arm. **Qualitätsbewertung der Studien:** conducted in accordance with the Cochrane handbook guidelines **Heterogenität**: I^2 **Methodischer Hinweis:** a priori hypotheses were established to explore differences in the effectiveness of pemetrexed according to histology (squamous or non-squamous), line of therapy (first or second), and comparator arm (active treatment versus placebo).
	3. Ergebnisdarstellung Eingeschlossen = 5 RCTs (4 Studien: compared pemetrexed with another treatment (three in first-line therapy and one in second-line therapy). 1 Studie: compared pemetrexed as maintenance therapy with a placebo control arm. TABLE I Studies included in the meta-analysis *Reference* / *Pts (n)* / *Regimen* / *Remarks* / *Grade and quality* Hanna *et al.*, 2004 [11] 288 — Docetaxel 75 mg/m² every 21 days until disease progression (median number of cycles: 4) 283 — Pemetrexed 500 mg/m² every 21 days until disease progression (median number of cycles: 4) Second line; PS 0–2 Moderate No important study limitations Direct No important imprecision Unlikely publication bias +++ Scagliotti *et al.*, 2008 [12] 863 — Cisplatin 75 mg/m² on day 1 and gemcitabine 1250 mg/m² on days 1 and 8 for 6 cycles 862 — Cisplatin 75 mg/m² and pemetrexed 500 mg/m² on day 1 for 6 cycles First line; PS 0–1 Moderate-high Few important study limitations No important inconsistencies Direct No important imprecision Unlikely publication bias ++++ Ciuleanu *et al.*, 2009 [14] 441 — Pemetrexed 500 mg/m² on day 1 every 21 days till disease progression (median number of cycles: 5) 222 — Placebo Maintenance therapy; PS 0–1 Moderate-high No important study limitations No important inconsistency Direct No important imprecision Possible publication bias (sponsor heavily involved) +++ Grønberg *et al.*, 2009 [13] 217 — Gemcitabine 1000 mg/m² on days 1 and 8 plus carboplatin AUC 5 for 4 cycles 219 — Pemetrexed 500 mg/m² plus carboplatin AUC 5 for 4 cycles First line; PS 0–2 Moderate-high Few important study limitations No important inconsistencies Direct No important imprecision Unlikely publication bias +++ Obasaju *et al.*, 2009 [15] 74 — Pemetrexed 500 mg/m² and carboplatin AUC 6 every 3 weeks for 6 cycles 72 — Docetaxel 75 mg/m² and carboplatin AUC 6 every 3 weeks for 6 cycles First line Abstract only 3-Arm trial Low Serious study limitations No important inconsistency Direct Imprecision Unlikely publication bias + PS = Performance status.

OS (5 RCTs):

- Statistisch signifikanter Vorteil in OS for patients treated with pemetrexed compared with either another treatment or placebo [HR: 0.89; 95% CI: 0.80 to 0.99; p=0.04; I²=34%) → no statistically significant heterogeneity (p = 0.19)

OS (4 RCTs; ohne die Erhaltungsstudie):

- Kein statistisch signifikanter Vorteil (pemetrexed vs. active treatment subgroup, HR: 0.93; 95% CI: 0.83 to 1.03; p=0.15; I²=18%)
- The HR for OS was similar whether pemetrexed was used as first- or second-line therapy (hr: 0.89 vs. 0.88; siehe Abb.).

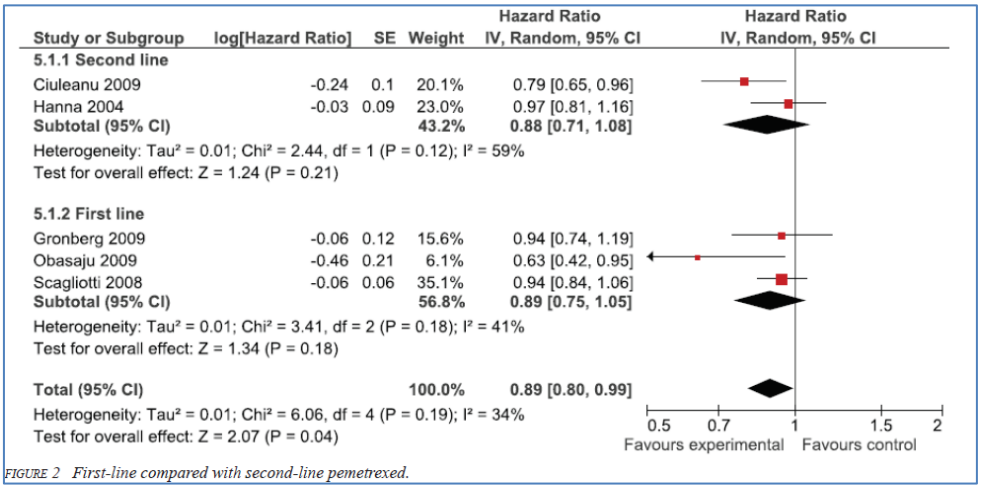


FIGURE 2 *First-line compared with second-line pemetrexed.*

OS based on histologic subtype (4 RCTs)

- Statistisch signifikanter Vorteil in OS for patients with non-squamous histology receiving pemetrexed (HR: 0.82; 95% CI: 0.73 to 0.91; I2 = 12%).
- Three studies reported survival for patients with squamous histology (Figure 4). There was a trend toward inferior survival for patients with squamous histology treated with pemetrexed (HR: 1.19; 95% CI: 0.99 to 1.43) that did not reach statistical significance.

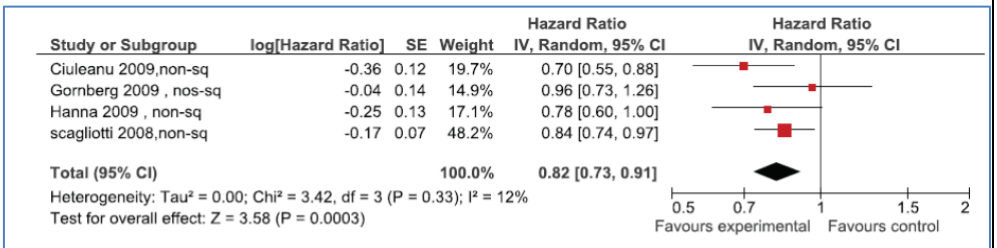


FIGURE 3 *Pemetrexed in non-squamous histology.*

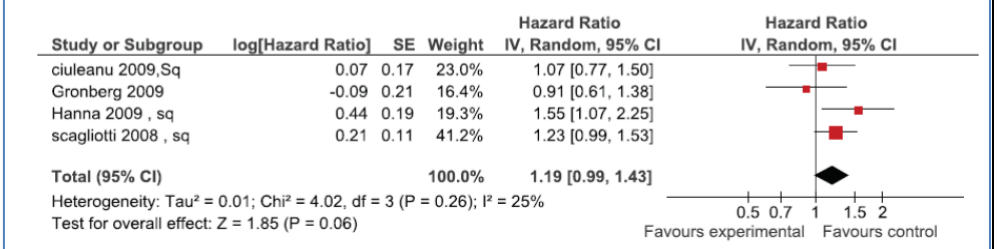


FIGURE 4 *Pemetrexed in squamous histology.*

Toxizität:

	• Nur die aktiv-vergleichenden Studien wurden herangezogen (N=4) • Hematological Toxicity: lower rate of hematologic toxicity was observed in patients treated with pemetrexed • Neutropenia: [odds ratio (OR): 0.41; 95% ci: 0.18 to 0.93], keeping in mind that all studies mandated vitamin B12 and folic acid supplementation for patients receiving pemetrexed. • Anemia: no significant difference (OR: 1.36; 95% CI: 0.73 to 2.52) Alanin-Aminotransferase (ALAT, ALT): more elevation of was observed (or: 11.68; 95% CI: 0.64 to 212.19), although the confidence interval was wide and statistically nonsignificant.
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren This meta-analysis systemically examined the effect of pemetrexed on overall survival in patients with advanced nsclc. A significant improvement in overall survival was observed, but the effect was limited to patients with non-squamous histology. Our findings suggest that, in patients with nonsquamous histology, pemetrexed in various combinations is superior to other chemotherapy regimens for the treatment of advanced nsclc. Patients with squamous cancer treated with pemetrexed appear to have inferior survival. Together, those results support the conclusion that histology is an important determinant in the selection of treatment options in advanced nsclc. **5. Hinweise FbMed** PE has received honoraria and research funding from Eli Lilly and Company. The remaining authors have no financial conflicts of interest to declare.
Brown T, et al. 2013 [6]. Clinical effectiveness of first-line chemoradiation for adult patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review **Hong S, et al., 2015 [22].** Efficacy and safety of angiogenesis	**1. Fragestellung** To evaluate the clinical effectiveness of first-line CTX in addition to radiotherapy (RT) (CTX-RT vs CTX-RT) for adult patients with locally advanced NSCLC who are suitable for potentially curative treatment.
	2. Methodik **Population:** Chemotherapy-naive adult patients with locally advanced NSCLC. **Intervention/ Komperator:** Compared any first-line CTX-RT therapy (induction, sequential, concurrent and consolidation) • sequential CTX-RT compared with concurrent CTX-RT • sequential CTX-RT compared with concurrent/consolidation CTX-RT • sequential CTX-RT compared with concurrent CTX-RT with or without consolidation **Endpunkt:** OS, PFS

inhibitors in advanced non‐small cell lung cancer: a systematic review and meta‐analysis Siehe auch: **Sheng J et al., 2015 [44].**	**Suchzeitraum:** bis September 2010 (American Society for Clinical Oncology (ASCO) was searched from 1998 to 2011) **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** N=19 **Qualitätsbewertung der Studien:** criteria based on the Centre for Reviews and Dissemination guidance for undertaking reviews in health care (Centre for Reviews and Dissemination. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. York: University of York; 2009). **Heterogenität**: I^2
	3. Ergebnisdarstellung Overall methodological quality of included trials was poor, with nearly all trials failing to report relevant methodology; in particular, methods of randomisation, allocation concealment and blinding were inadequately described (ausführliche Qualitätsbewertung siehe Anhang X). Hinweis: es werden ausschließlich meta-analystische Ergebnisse berichtet **<u>Overall survival data available for inclusion in meta-analyses</u>** **Sequential chemoradiation compared with concurrent chemoradiation (n = 4)[46,51,54,60]** • 2 Studien wurden für die Meta-Analyse berücksichtigt [51,54] • OS advantage for concurrent CTX-RT arms over sequential arms; this result is not statistically significant (HR 0.79; 95% CI 0.50 to 1.25). Visual examination of the forest plot indicates a non-statistically significant chi-squared test for heterogeneity (p = 0.096) and an I2 statistic of 63.9%; the results suggest inconsistency in the direct evidence from the two trials.[51,54] 51 Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. Lung Cancer 2004;46:87–98. 54. Belderbos J, Uitterhoeve L, van Zandwijk N, Belderbos H, Rodrigus P, van de Vaart P, et al. Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972–22973). Eur J Cancer 2007;43:114–21. **Sequential chemoradiation compared with concurrent/consolidation chemoradiation (*n = 4*) [49,52,56,57]** • 3 Studien wurden für die Meta-Analyse berücksichtigt [49, 56,57] • The OS HRs for one trial[49] were extracted directly from the published trial paper, while HRs for two trials[56,57] were estimated using summary statistics based on the methods described in the methods section of this report. • statistically significant OS advantage for concurrent/ consolidation CTX-RT treatment over sequential treatment; this result is statistically significant (HR 0.68; 95% CI 0.55 to 0.83). Visual examinations of the forest plot, the chi-squared test for heterogeneity (p = 0.713) and the I2 statistic (0%) all suggest

	very good consistency. 49. Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Lena H, Vergnenegre A, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95–01 Study. J Clin Oncol 2005;23:5910–17. 56. Dasgupta A, Dasgupta C, Basu S, Majumdar A. A prospective and randomized study of radiotherapy, sequential chemotherapy radiotherapy and concomitant chemotherapy-radiotherapy in unresectable non small cell carcinoma of the lung. J Cancer Res Ther 2006;2:47–51. 57. Crvenkova S, Krstevska V. Sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: our experience. Prilozi 2009;30:197–207. **Sequential chemoradiation compared with concurrent chemoradiation with or without consolidation (n = 8)** [46,49,51,52,54,56,57,60] • 5 Studien wurden für die Meta-Analyse berücksichtigt [49,51,54,56,57] • The HRs for OS for three trials[49,51,54] were extracted directly from the published trial papers, while HRs for two trials[56,57] were estimated using summary statistics based on the methods described in the methods section of this report. • statistically significant OS advantage for concurrent CTX-RT with or without consolidation over sequential treatment; this result is statistically significant (HR 0.72; 95% CI 0.61 to 0.84). Visual examinations of the forest plot, the chisquared test for heterogeneity (p = 0.445) and the I2 statistic (0%) all suggest very good consistency. 49. Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Lena H, Vergnenegre A, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95–01 Study. J Clin Oncol 2005;23:5910–17. 51 Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. Lung Cancer 2004;46:87–98. 54. Belderbos J, Uitterhoeve L, van Zandwijk N, Belderbos H, Rodrigus P, van de Vaart P, et al. Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972–22973). Eur J Cancer 2007;43:114–21. 56. Dasgupta A, Dasgupta C, Basu S, Majumdar A. A prospective and randomized study of radiotherapy, sequential chemotherapy radiotherapy and concomitant chemotherapy-radiotherapy in unresectable non small cell carcinoma of the lung. J Cancer Res Ther 2006;2:47–51. 57. Crvenkova S, Krstevska V. Sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: our experience. Prilozi 2009;30:197–207.

	Adverse events Keine meta-analytischen Ergebnisse. **Quality of life** Only one trial[58] reported on HRQoL and the authors plan to report the results in full in a separate publication. Preliminary analyses showed no statistically significant differences between the trial arms for expected toxicity, dyspnoea, dysphagia and global HRQoL. 58. Nyman J, Friesland S, Hallqvist A, Seke M, Bergstrom S, Thaning L, et al. How to improve locoregional control in stages IIIa-b NSCLC?. Results of a three-armed randomized trial from the Swedish Lung Cancer Study Group. Lung Cancer 2009;65:62–7.
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren This review identified that the research conducted in the area of CTX-RT was generally of poor quality and suffered from a lack of reporting of all important clinical findings, including OS. In addition, there are within- and between-trial variations in treatment protocols including treatment duration, sequencing and length, RT exposure and type of CTX. These wide variations severely limited the combination of trial results. Meta-analyses conducted as part of this review demonstrated a small but statistically significant improvement in OS in patients receiving concurrent/consolidation CTX-RT compared with sequential CTX-RT and statistically significantly improved OS with the use of concurrent CTX-RT (with or without consolidation) over sequential treatment. However, as noted, the variation in treatment protocols and the changes in the diagnostic criteria and staging used in NSCLC mean that the results of comparisons across these trials and with future trials need to be viewed with caution.
Hong S, et al., 2015 [22]. Efficacy and safety of angiogenesis inhibitors in advanced non‐small cell lung cancer: a systematic review and meta‐analysis Siehe auch: **Sheng J et al.,**	**1. Fragestellung** In this study, we performed a systematic review and meta-analysis of RCTs to summarize the up-to-date evidence about the efficacy and safety of angiogenesis inhibitors for advanced NSCLC patients with predefined subgroup analyses
	2. Methodik **Population:** patients with advanced NSCLC **Intervention:** angiogenesis inhibitors **Komparator:** non-angiogenesis inhibitors **Endpunkt:** PFS, OS, ORR, DCR

2015 [44]. **Gao et al., 2011 [14].** Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of randomized trials	**Suchzeitraum:** Bis April 2014 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 33 RCTs (N=17,396) → patients (angiogenesis inhibitors: 8,947; control: 8,449) **Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad scores **Heterogenität**: I^2
	3. Ergebnisdarstellung • 23 Studien analysed TKI-based agents: vandetanib, sunitinib, cediranib, sorafenib, pazopanib, motesanib • 10 studies focused on antibody-based agents: bevacizumab, aflibercept, ramucirumab • 13 Studien were performed in first-line settings, 17 in ≥second-line settings and three in maintenance. Hinweis: ausschließlich Phase-3 Studien, dessen Wirkstoffe zugelassen sind, werden berichtet.

Table 1 Characteristics of all the included randomized controlled trials

First author	Year	Trial phase	Line	Arms	No. of enrolled patients	Median age (years)	Median PFS (months)	Median OS (months)	Jadad score
Bevacizumab									
Boutsikou	2013	3	1	Beva + DC	56	62.5	NM	19.1	2
				DC	61	65	NM	15.3	
Reck	2009	3	1	Beva + GP	351	59	6.5	13.4	5
				Plac + GP	347	59	6.1	13.1	
Sandler	2006	3	2	Beva + TC	417	NM	6.2	12.3	2
				TC	433	NM	4.5	10.3	

OS

Boutsikou (2013): HR 0,77; 95 % CI: 0,38; 1,60

Reck (2009): HR 1,03; 95 % CI: 0,86; 1,23

Sandler (2006): HR 0,79; 95 % CI: 0,67; 0,92 → favour non-angiogenesis inhibitors

PFS

Reck (2009): HR 0,85; 95 % CI: 0,73; 1,00 → favour non-angiogenesis inhibitors

Sandler (2006): HR 0,66; 95 % CI: 0,57; 0,77 → favour non-angiogenesis inhibitors

ORR

Boutsikou (2013): HR 1,33; 95 % CI: 0,80; 2,21

Reck (2009): HR 1,59; 95 % CI: 1,25; 2,04 → favour angiogenesis inhibitors

Sandler (2006): HR 2,33; 95 % CI: 1,80; 3,02 → favour angiogenesis inhibitors

DCR

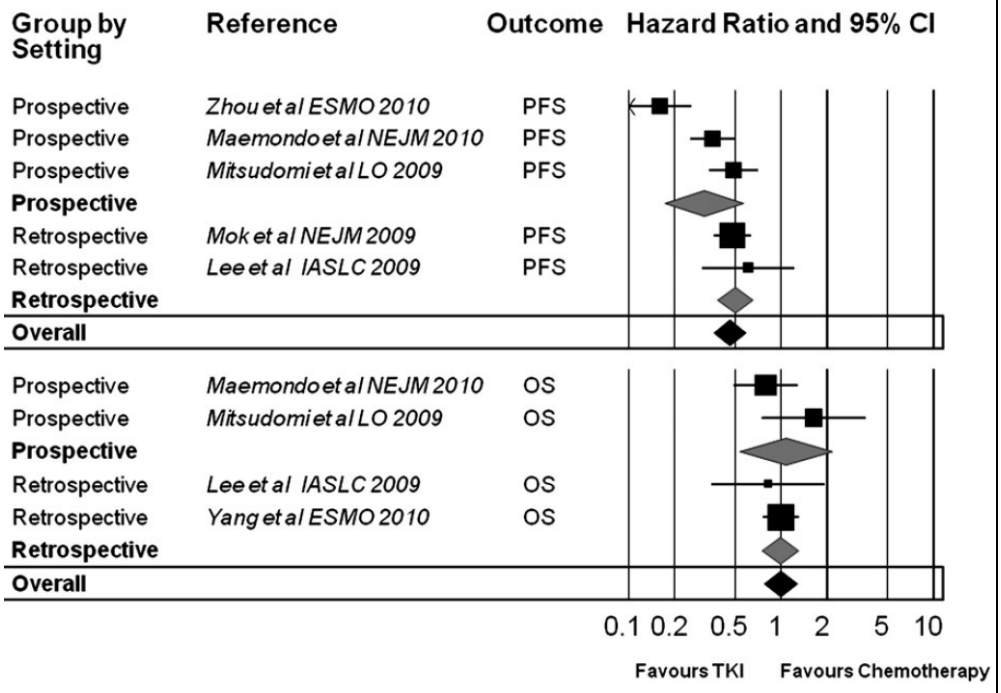
	Boutsikou (2013): HR 1,54; 95 % CI: 1,20; 1,97 → favour angiogenesis inhibitors
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Angiogenesis inhibitors were superior to non-angiogenesis inhibitors in terms of ORR, DCR, PFS and OS in advanced NSCLC patients. The advantages of anti-angiogenesis therapy were mostly highlighted with antibody-based agents and in ≥second-line settings. Further studies are warranted to explore the predictive biomarkers to pick up those patients who may benefit from angiogenesis inhibition. **5. Hinweise FbMed** Aussage der Autoren für die selektiv-extrahierten Ergebnisse nicht interpretierbar
Gao et al., 2011 [14]. Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of randomized trials **Bria E et al., 2011 [5].** Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis	1. Fragestellung to assess the efficacy and safety of erlotinib in patients with advanced NSCLC
	2. Methodik **Population**: advanced NSCLC. Alle Linien **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) **Qualitätsbewertung der Studien:** keine
	3. Ergebnisdarstellung ***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) but an increased ORR comparing with placebo as maintenance therapy (OR: 0.47; 95% CI: 0.31–0.70; P<0.01). ***second/third-line therapy*** 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). ***Toxicity****:* 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.
	4. Fazit der Autoren: 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.
Bria E et al., 2011 [5]. Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis	1. Fragestellung Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKI) are effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations (EGFR-M+). We conducted a literature-based meta-analysis to quantify the magnitude of benefit with upfront EGFR TKI in EGFR-M+ patients. Meta-regression and sensitivity analyses were also carried out to identify additional predictors of outcome and to assess the influence of trial design.
	2. Methodik **Population:** advanced NSCLC, patients with known EGFRmutation status; subpopulation of patients carrying an activating EGFR mutation (exon-19 deletions or exon-21 point mutations, EGFR-M+ patients) in the first-line setting **Intervention:** gefitinib or erlotinib **Komparator:** first-line chemotherapy **Endpunkte:** primär: PFS and OS; sekundär: overall response rate (ORR, as reported by trialists) and grades 3–4 toxic effects, **Suchzeitraum:** bis 10/ 2010 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 5 (805) three trials prospectively enrolling EGFR-M+ patients and two retrospective analyses of EGFR-M+ patients **Qualitätsbewertung der Studien:** keine Angabe **Heterogenitätsuntersuchungen:** heterogeneity test was used (nicht spezifiziert)
	3. Ergebnisdarstellung

Authors	Pts	Arms	Analysis in EGFR mutant patients	Female gender (%)	Nonsmokers (%)	Exon-19 mutation (%)
Mok et al. [10, 26]	132	Gefitinib	Retrospective	80.8	94.2	53.6
	129	CBDCA-P				
Lee et al. [9]	26	Gefitinib	Retrospective	42.3	100.0	NR
	16	DDP-GEM				
Maemondo et al. [12]	98	Gefitinib	Prospective	63.0	61.6	50.5
	100	CBDCA-P				
Mitsudomi et al. [11]	87	Gefitinib	Prospective	74.0	75.0	50.0
	88	DDP-D				
Zhou et al. [13]	82	Erlotinib	Prospective	59.0	70.5	53.0
	72	CBDCA-GEM				

Pts, patients; G, gefinitib; CBDCA, carboplatin; P, paclitaxel; DDP, cisplatin; GEM, gemcitabine; D, docetaxel; NR, not reported.

PFS/ OS



4. Fazit der Autoren: In EGFR-M+ patients, first-line TKI increase both PFS and ORR by _25%, while significantly decreasing toxicity. The role of additional predictive factors and the influence of trial design on the magnitude of the observed benefit warrant further investigation.

5. Hinweise der FBMed:
   Keine Angaben zur methodischen Bewertung der Primärstudien

Leitlinien

Wauters I et al., 2013 [50]. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)	Fragestellung/Zielsetzung This study aims to develop a clinical practice guideline (CPG) on lung cancer. The CPG will cover a broad range of topics: staging, treatment of non-small cell lung cancer, treatment of small cell lung cancer and followup. The specific clinical questions (paragraph 2.3) were the result of a scoping review of existing guidelines and consecutive

<table>
<tr><td rowspan="3">Non-small cell and small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up</td><td>discussion within the external expert group.</td></tr>
<tr><td>Methodik

Grundlage der Leitlinie:

• The present clinical practice guideline (CPG) was developed by adapting (inter)national CPGs to the Belgian context. In general, and whenever necessary, included guidelines were updated with more recent evidence. In summary, recent evidence-based guidelines of high quality were searched and summarized and served, together with more recent evidence, as basis to formulate the recommendations.
Based on the retrieved evidence, draft recommendations were prepared by KCE experts (JR, LV, KHH), and sent for review to the external experts group selected by the College of Oncology. The evidence and the recommendations were discussed during meetings between KCE experts and the group of external experts.
• Suchzeitraum:
In order to identify published clinical practice guidelines (CPGs) on lung cancer, OVID Medline, the National Guideline Clearinghouse (guideline.gov) and Guidelines International Network (www.g-i-n.net) were searched for both national and international CPGs from 2009 to 20 Gebruary 2012.
The update search for peer-reviewed articles included a search in OVID Medline, EMBASE, CENTRAL and the Cochrane Database of Systematic Reviews. For diagnostic and staging research questions, the search was not limited to specific study designs with an aim to include diagnostic accuracy studies. Searches were run between April, 2012 and January, 2013.

LoE

Table 1 – Levels of evidence according to the GRADE system
<table><tr><th>Quality level</th><th>Definition</th><th>Methodological Quality of Supporting Evidence</th></tr><tr><td>High</td><td>We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect</td><td>RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies</td></tr><tr><td>Moderate</td><td>We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different</td><td>RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies</td></tr><tr><td>Low</td><td>Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect</td><td rowspan="2">RCTs with very important limitations or observational studies or case series</td></tr><tr><td>Very low</td><td>We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect</td></tr></table>
<table><tr><th>Source of body of evidence</th><th>Initial rating of quality of a body of evidence</th><th>Factors that may decrease the quality</th><th>Factors that may increase the quality</th><th>Final quality of a body of evidence</th></tr><tr><td>Randomized trials</td><td>High</td><td rowspan="2">1. Risk of bias
2. Inconsistency
3. Indirectness
4. Imprecision
5. Publication bias</td><td rowspan="2">1. Large effect
2. Dose-response
3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed</td><td rowspan="2">High (⊕⊕⊕⊕)
Moderate (⊕⊕⊕⊖)
Low (⊕⊕⊖⊖)
Very low (⊕⊖⊖⊖)</td></tr><tr><td>Observational studies</td><td>Low</td></tr></table>

GoR

Nach GRADE (strong, weak recommendation)</td></tr>
<tr><td>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</td></tr>
</table>

	Treatment of locally advanced NSCLC (stage cIIIA-cIIIB) *Treatment of stage cIII NSCLC* **Recommendation** / **Strength of recommendation** / **Level of evidence** Chemoradiotherapy is recommended for patients with stage III NSCLC. / strong / moderate Induction therapy followed by surgery can be considered in selected patients with stage IIIA-N2 disease considered resectable at the start of treatment. Optimal treatment in patients with limited stage IIIA-N2 disease should be discussed by a multidisciplinary team taking into account resectability, response to induction treatment, and the availability of surgical expertise. / weak / low When patients are considered for chemoradiation, it is recommended to offer concurrent chemoradiation in preference to sequential therapy if no contra-indications are present. / strong / moderate Induction therapy followed by surgery is not recommended in patients with stage IIIA-N2 disease considered unresectable at the start of treatment. / strong / moderate **Good clinical practice** If preoperative chemoradiation is used, timely response assessment should be performed such that the overall treatment scheme is not interrupted in case no surgery is performed. If preoperative chemotherapy is used and surgery cannot be performed, the time interval between chemotherapy and radiotherapy should be kept as short as possible and not exceed 2-3 weeks. **Treatment of metastatic (stage cIV) and recurrent NSCLC** *Treatment of metastatic (stage cIV) and recurrent NSCLC* **Recommendation** / **Strength of recommendation** / **Level of evidence** The use of chemotherapy in patients with stage IV NSCLC with WHO/ECOG/Zubrod performance status (PS) of 0 or 1 and (based on clinical judgement) in some cases PS 2 is recommended. / strong / high Maximal efforts should be made to determine the epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status, using a sensitive and validated method, in all non-squamous NSCLC or in never/very light smokers with mixed squamous/non-squamous NSCLC. It is recommended to use EGFR - tyrosine kinase inhibitors (EGFR TKI) as first-line treatment of patients with advanced EGFR mutation positive non-squamous NSCLC because of the better tolerance. / strong / moderate If no EGFR TKI is given as first-line treatment in EGFR mutation positive NSCLC, a EGFR TKI should be offered thereafter, either as switch maintenance or at progression as second-line treatment. / strong / moderate In the presence of the equipoise in efficacy for proven wild-type EGFR carriers, issues as residual and expected toxicity, patient preference and societal drug cost are of importance in the decision to administer second line treatment. Pending the publication of further data, the use of TKI's in second or third line should be restricted to either those patients in whom an activating EGFR mutation is present but was not yet treated with a TKI, or those patients who are not considered for further chemotherapy and whose EGFR mutational status could not be determined despite maximal efforts. / strong / very low In patients with a WHO performance status of 0 or 1, evidence supports the use of a combination of two cytotoxic drugs for first-line therapy. Platinum combinations are preferred over non-platinum combinations because they are superior in response rate, and marginally superior in overall survival. Non-platinum therapy combinations are reasonable in patients who have contraindications to platinum therapy. / strong / high In these patients, the choice of either cisplatin or carboplatin is acceptable. Drugs that can be combined with platinum include the third generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine. / weak / low Pemetrexed is preferred to gemcitabine in patients with non-squamous NSCLC. Pemetrexed use should be restricted to non-squamous NSCLC in any line of treatment. / strong / low It is recommended to offer second-line chemotherapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line therapy. / strong / moderate Crizotinib is recommended as second-line therapy in ALK mutation-positive patients. / strong / low The use of pemetrexed (only in non-squamous NSCLC) or docetaxel is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy. / weak / very low Maintenance therapy with pemetrexed can be considered after 4 cycles of chemotherapy in patients without disease progression. / weak / very low **Good clinical practice** It is recommended to offer radiotherapy for palliation of local symptoms to patients with NSCLC.
Australian Government Cancer Council Australia, 2015 [4]. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer	Fragestellung/Zielsetzung: What is the optimal first-line chemotherapy regimen in patients with stage IV inoperable NSCLC? Is carboplatin based chemotherapy as effective as cisplatin based chemotherapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Which new agent or platinum combination regimen is best for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Is monotherapy with new third generation (3G) agents as effective as platinum combination therapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Are three chemotherapy agents better than two chemotherapy agents for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Are non-platinum doublet chemotherapy regimens as effective as platinum doublet regimens for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Is chemotherapy with a biologic or targeted therapy superior to chemotherapy alone in unselected patients for treatment of stage IV

inoperable NSCLC? What is the optimal chemotherapy regimen for overall quality of life for patients in the treatment of stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal second-line therapy in patients with stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal third-line therapy in unselected patients with stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal systemic therapy regimen for patients with poor performance status for treatment of stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal systemic therapy regimen in selected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

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

Suchzeitraum: bis 2015

LoE:

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

III-3	A comparative study without concurrent controls: • Historical control study • Two or more single arm study • Interrupted time series without a parallel control group	Diagnostic case-control study	A retrospective cohort study	A case-control study	A comparative study without concurrent controls: • Historical control study • Two or more single arm study
IV	Case series with either post-test or pre-test/post-test outcomes	Study of diagnostic yield (no reference standard)	Case series, or cohort study of patients at different stages of disease	A cross-sectional study	Case series

GoR:

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

Empfehlungen

Stage III inoperable

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

Evidence summary	Level	References
In good performance status patients with inoperable stage III NSCLC, surgery does not improve survival in patients who have a radiologic response to induction chemotherapy compared with radiotherapy. Last reviewed December 2015	I	[15]
In good performance status patients with inoperable stage III NSCLC, the addition of chemotherapy to radiation therapy is associated with a statistically significant survival benefit compared with radiation therapy alone Last reviewed December 2015	I	[13], [12], [14]
In good performance status patients with inoperable stage III NSCLC, the concurrent administration of chemotherapy and radiation therapy provides a statistically significant survival benefit compared with the sequential administration of chemotherapy then radiation therapy. Last reviewed December 2015	I	[15], [14]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
For patients with good performance status and inoperable stage III NSCLC, the concurrent administration of chemotherapy and radiotherapy is recommended. Last reviewed December 2015	A

✓ Practice point?

In stage III NSCLC patients deemed inoperable at the time of diagnosis, the recommended treatment approach is concurrent chemoradiotherapy. Evidence suggests that the optimal chemotherapy regimen to give concurrently with radiation therapy is a platinum-based doublet.
Last reviewed December 2015

✓ Practice point?

In patients with good performance status and inoperable stage III NSCLC in whom chemotherapy is contra-indicated, treatment with a radical dose of radiation therapy alone is a reasonable option.
Last reviewed December 2015

What is the optimal treatment approach for patients with stage III inoperable NSCLC who, because of patient or tumour factors, are not suitable for curative treatment with concurrent chemo-radiotherapy and who do not have a mutation for targeted therapy?

Evidence summary	Level	References
Palliative radiotherapy achieves reasonable rates of symptom control. Last reviewed December 2015	I	[2]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
For patients with stage III disease who because of performance status or disease extent are not suitable for treatment with curative intent and who are experiencing symptoms as a result of chest disease, palliative radiotherapy is recommended. Last reviewed December 2015	A

Evidence summary	Level	References
Higher radiation dose schedules result in a greater likelihood of symptom improvement, a longer duration of symptom relief and an improvement in one year survival compared with lower dose radiation schedules. Last reviewed December 2015	I	[8]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
The patient's performance status should be taken into consideration when choosing the radiation dose and fractionation pattern: - Consider treating patients with good performance status with longer radiotherapy regimens because this will lead to a longer duration of symptom relief and may increase survival. Commonly employed radiotherapy regimens include 20Gy/5f, 30Gy/10f, 36Gy/12f, 40Gy/15f, 50Gy/20f. - Patients with poor performance status should be treated with short courses of treatment. Commonly employed radiotherapy regimens include 10Gy/1f, 16Gy/2f (1f/week). Last reviewed December 2015	A

Evidence summary	Level	References
As in metastatic disease, in locally advanced Stage III NSCLC, systemic chemotherapy improves survival and maintains QOL compared with best supportive care. Last reviewed December 2015	I	[10]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
For patients with stage III disease who because of performance status or disease extent are not suitable for treatment with curative intent and who are not experiencing symptoms specifically related to chest disease, referral for systemic therapy is recommended. Last reviewed December 2015	A

Evidence summary	Level	References
For patients with locally advanced, inoperable Stage III NSCLC who are not fit for curative radiotherapy, the use of concurrent palliative chemoradiation is superior to chemotherapy alone with respect to survival and HRQOL but is associated with more side effects necessitating admission to hospital. Last reviewed December 2015	II	[12]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
For patients with locally advanced, inoperable Stage III NSCLC not fit for curative therapy, consideration should be given to concurrent administration of palliative chemoradiation. Last reviewed December 2015	B

✓ Practice point?

Given the symptomatology experienced by these patients with stage III disease and their poor survival outcomes, referral to palliative care services should be considered.
Last reviewed December 2015

Stage IV inoperable

What is the clinical benefit of radiotherapy to the lung primary in stage IV NSCLC?

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

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

Evidence summary	Level	References
Platinum-based chemotherapy improves survival in stage IV NSCLC compared with best supportive care. Note that this evidence is based on clinical trials conducted in fit patients, with predominant performance status 0-1, no unstable co-morbidities, adequate organ function and without uncontrolled brain metastases. Last reviewed December 2015	I	[4], [5]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
Platinum-based chemotherapy can be used to extend survival in newly diagnosed patients with stage IV NSCLC. Last reviewed December 2015	A

✓ Practice point?

The decision to undertake empirical platinum-based chemotherapy in a given patient should consider factors such as patient performance status (0,1 versus 2 or more) and co-morbidities, their disease extent and symptoms, proposed treatment toxicity and their individual preferences for benefit from specific treatment(s) and toxicities.
Last reviewed December 2015

Is carboplatin based chemotherapy as effective as cisplatin based chemotherapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

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

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

✓ Practice point?

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

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

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

+ Evidence-based recommendation?	Grade
3G platinum-based chemotherapy (with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) is a standard of care as first-line chemotherapy in fit patients with stage IV NSCLC. Last reviewed December 2015	A

+ Evidence-based recommendation?	Grade
In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is recommended in preference to cisplatin and gemcitabine in patients with non-squamous cell carcinoma histology. Last reviewed December 2015	B

+ Evidence-based recommendation?	Grade
In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and gemcitabine is recommended in preference to cisplatin and pemetrexed in patients with squamous cell carcinoma histology. Last reviewed December 2015	B

✓ Practice point?
The choice of first-line platinum combination chemotherapy in a given patient may consider patient performance status and co-morbidities, the proposed treatment toxicity, treatment scheduling and individual patient preferences. Last reviewed December 2015

Is monotherapy with new third generation (3G) agents as effective as platinum combination therapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
3G platinum-based combination chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan or gemcitabine) is superior to 3G agent monotherapy. Last reviewed December 2015	I	[1], [4]
3G platinum-based monotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, or gemcitabine) improves survival compared with best supportive care. Last reviewed December 2015	I	[2]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
Patients fit for chemotherapy should be offered 3G platinum-based combination chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan or gemcitabine) in preference to 3G agent monotherapy, as it is more effective. Last reviewed December 2015	A

+ Evidence-based recommendation?	Grade
Patients unfit for combination chemotherapy could be considered for 3G monotherapy with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine. Last reviewed December 2015	A

Are three chemotherapy agents better than two chemotherapy agents for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
Triplet chemotherapy regimens are associated with higher response rate, but no improvement in survival. Last reviewed December 2015	I	[1]
Triplet chemotherapy regimens are associated with greater grade 3 /4 toxicities. Last reviewed December 2015	I	[2]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
Triplet chemotherapy regimens are not recommended, as benefit in response rate does not outweigh extra toxicity. Last reviewed December 2015	A

Are non-platinum doublet chemotherapy regimens as effective as platinum doublet regimens for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with a higher response rate and slightly higher one-year survival than non-platinum doublet chemotherapy. Last reviewed December 2015	I	[1], [2], [3]
Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with greater risk of anaemia and thrombocytopaenia than non-platinum combination therapy. Last reviewed December 2015	I	[1], [2], [3]
Gemcitabine and paclitaxel improves response ratio without added toxicity, compared with gemcitabine or paclitexel and carboplatin combinations. Last reviewed December 2015	I	[3]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
Non-platinum 3G doublet chemotherapy is an effective alternative option for patients unsuitable for platinum-based therapy. Last reviewed December 2015	B

Is chemotherapy with a biologic or targeted therapy superior to chemotherapy alone in unselected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
In carefully selected** patients with advanced NSCLC, high dose bevacizumab improves tumour response rate and progression free survival. **Patients with the following criteria were excluded from the trials: SCC histologic type, brain metastases, clinically significant haemoptysis,inadequate organ function, ECOG PS of 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. Last reviewed December 2015	I	[4], [5]
In carefully selected** patients with advanced NSCLC, treatment with high dose bevacizumab is associated with an increase in treatment related deaths. Last reviewed December 2015	I	[4]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
High dose bevacizumab (15 mg/kg three-weekly) may be considered in addition to chemotherapy (carboplatin/paclitaxel or cisplatin/gemcitabine) in carefully selected** patients with non-squamous cell carcinoma. Last reviewed December 2015	B

Evidence summary	Level	References
The addition of the EGFR TKIs gefitinib or erlotinib to a standard chemotherapy regimen does not improve outcomes (OS, RR or time to progression (TTP)) compared with chemotherapy alone. Last reviewed December 2015	II	[7], [8], [10], [9]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
The first generation EGFR TKIs gefitinib or erlotinib should not be used in unselected patients in combination with standard chemotherapy. Last reviewed December 2015	A

Evidence summary	Level	References
In patients with advanced NSCLC (selected by the presence of EGFR-positive tumour as measured by immunohistochemistry), the addition of cetuximab to chemotherapy increases response rate and improves overall survival. This overall benefit was modest and observed only in the phase III trial using cisplatin/vinorelbine . Last reviewed December 2015	I	[11], [12]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
In patients with advanced NSCLC whose tumours have been shown to express EGFR by immunohistochemistry, cetuximab may be considered in addition to cisplatin/vinorelbine chemotherapy to improve response rate and overall survival. Last reviewed December 2015	B

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

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

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

1

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

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

✓ Practice point?

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

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

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

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

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

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

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

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

Evidence summary	Level	References
First-line single agent vinorelbine (30 mg/m2 on days one and eight, Q3 weekly) in patients over 70 years of age improves survival and reduces disease related symptoms. Last reviewed December 2015	II	[1]
In patients over 70 years of age, first line single agent docetaxel 60 mg/m2 (day one) compared to vinorelbine 25 mg/m2 (days one and eight) every 21 days, improves response rate, progression free survival and disease related symptoms, but not overall survival and is associated with more G3/4 neutropaenia. Last reviewed December 2015	II	[2]
In patients over 65 years of age, gemcitabine doublet chemotherapy improves response rate compared with single agent 3G chemotherapy, but does not improve survival and is associated with greater thrombocytopaenia. Last reviewed December 2015	I	[4]
In patients over 70 years of age, first-line carboplatin/weekly paclitaxel combination improves survival compared with 3G monotherapy (weekly vinorelbine or gemcitabine) but, is associated with more neutropaenia. Last reviewed December 2015	II	[5]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
Suitably fit patients over 65 years of age, can be offered first-line mono-chemotherapy with a 3G single agent (vinorelbine (25-30 mg/ m2 day one, eight Q3 weekly), docetaxel (60 mg/m2 day one, Q3 weekly) or gemcitabine (1150 mg/m2 days one and eight, Q3 weekly). Last reviewed December 2015	B

+ Evidence-based recommendation?	Grade
In elderly patients, first-line gemcitabine doublet chemotherapy is not recommended. Last reviewed December 2015	B

+ Evidence-based recommendation?	Grade
In fit elderly patients, first-line carboplatin/weekly paclitaxel may be offered instead of 3G monotherapy, but at the expense of greater neutropaenia. Last reviewed December 2015	B

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

Evidence summary	Level	References
Histology (non-squamous cell carcinoma versus squamous cell carcinoma) is associated with a significant treatment modifying effect for patients treated with pemetrexed based chemotherapy, with superior survival effect of pemetrexed observed in non-squamous cell carcinoma histology and inferior survival effect observed in squamous cell carcinoma histology, compared with other standard regimens when pemetrexed is used first-line, as switch maintenance or as second-line treatment. Last reviewed December 2015	I	[1]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
Due to the therapeutic implications, it is important to classify the histologic subtype of NSCLC on diagnostic specimens as accurately as possible, particularly to enable accurate distinction between the key histologic subtypes: adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. Last reviewed December 2015	A

✓ Practice point?

Given the importance of accurate histologic diagnosis and the potential need to have sufficient tissue for subsequent molecular testing, it is important to obtain as much tissue as possible at initial diagnosis in patients suspected to have NSCLC.

A multidisciplinary team discussion may be required in order to decide on the most appropriate diagnostic method to obtain adequate tissue.

Last reviewed December 2015

Evidence summary	Level	References
In Asian patients with advanced NSCLC and known common activating EGFR GMs (exon-19 deletions or exon-21 point mutations), first-line therapy with a first generation EGFR TKI (gefitinib or erlotinib) significantly prolongs progression free survival and increases overall response rate, compared with standard platinum-based chemotherapy. Last reviewed December 2015	I	[9]
In regards to progression free survival, first-line gefitinib is not inferior to carboplatin/paclitaxel chemotherapy in Asian patients, particularly females, with adenocarcinoma, who have never smoked. Last reviewed December 2015	II	[5]
In caucasian patients with advanced NSCLC and known activating EGFR GMs (exon-19 deletions or exon-21 point mutations), first-line therapy with erlotinib significantly prolongs progression free survival and increases overall response rate, compared with standard platinum based chemotherapy. Last reviewed December 2015	II	[10]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
Patients with known activating gene mutations (exon-19 deletions or exon-21 point mutations) to EGFR should be treated with an EGFR TKI. Last reviewed December 2015	A

Evidence summary	Level	References
Progression free survival is significantly longer among patients treated with initial chemotherapy, than those treated with gefitinib in patients known not to have EGFR mutations. Last reviewed December 2015	II	[5]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
Where EGFR mutation status is negative or unknown, patients should be treated with standard chemotherapy. Last reviewed December 2015	B

✓ Practice point?
The evidence in support of large treatment benefits with first-line EGFR TKIs in response rate and progression free survival argues for consideration of obtaining adequate tumour tissue where possible, to enable molecular testing for the presence of activating EGFR gene mutations. This will enable clinicians to offer patients initial EGFR TKIs versus empirical therapy, bearing in mind that overall survival for EGFT GMT + patients does not appear to be compromised, as long they go on to receive EGFR TKIs after chemotherapy. Last reviewed December 2015

Alberta Provincial Thoracic Tumour Team,	Fragestellungen 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

2013 [2]. Non-small cell lung cancer - stage III. Alberta Health Services	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
	Methodik Grundlage der Leitlinie: - systematic literature search, evidence tables, AGREE used for retrieved guidelines, working group reviewed currency and acceptability of all relevant literature, then circulated a draft of the updated guideline to entire provincial tumour team for final feedback and approval - Population: NSCLC, adult patients over the age of 18 years - Suchzeitraum: bis 2013 LoE / GoR: no use of formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations Sonstige methodische Hinweise Kein formaler Konsensusprozess beschrieben; Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben; no direct industry involvement in the development or dissemination of this guideline authors have not been remunerated for their contributions
	Empfehlungen **When is palliation recommended, and what are the recommended palliative treatment options for patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer?** **Palliative Treatment for Inoperable Disease** 12. In patients where lung reserve precludes radical radiotherapy, palliative chemotherapy and/or palliative radiotherapy are recommended. 13. Palliative chemotherapy options include: - 1st line: platinum-based doublets - 2nd line: docetaxel, erlotinib or pemetrexed 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: - 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.
Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2013 [3]. Non-small cell lung cancer - stage IV. Alberta Health Services	Fragestellungen 1. What is the recommended first-line therapy for patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC)? 2. What is the role for EGFR tyrosine kinase inhibitors in first-line treatment of patients with stage IV NSCLC? 3. What is the optimal second-line therapy for patients with stage IV NSCLC? 4. What is the role of palliative radiotherapy in the management of patients with stage IV NSCLC?
	Methodik Grundlage der Leitlinie: - systematic literature search, evidence tables, AGREE used for retrieved guidelines, working group reviewed currency and acceptability of all relevant literature, then circulated a draft of the updated guideline to entire provincial tumour team for final feedback and approval - Population: NSCLC, adult patients over the age of 18 years - Suchzeitraum: bis 2013 LoE / GoR: no use of formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations Sonstige methodische Hinweise Kein formaler Konsensusprozess beschrieben; Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben; no direct industry involvement in the development or dissemination of this guideline authors have not been remunerated for their contributions
	Empfehlungen

	3. Combination chemotherapy consisting of a platinum-based doublet is the standard of care for first-line treatment of advanced NSCLC (except for EGFR-positive patients; see recommendation 6 below). The combination of three chemotherapeutic agents for the first-line treatment of advanced NSCLC is not routinely recommended based on current evidence. 5. Acceptable alternatives to combination chemotherapy include non-platinum doublets or monotherapy: - For patients with a borderline performance status (PS=2), single-agent chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel or pemetrexed (for non-squamous cell carcinoma patients only) is recommended over best supportive care alone. - For elderly patients who cannot tolerate a platinum-based combination, single-agent chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, or pemetrexed (for non-squamous cell carcinoma patients only) is associated with improved survival and quality of life when compared to best supportive care alone. However, elderly patients with a good performance status (PS=0-1) should receive combination chemotherapy with a platinum-based doublet. 6. First-line monotherapy with the epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor gefitinib is recommended for patients with EGFR mutation-positive NSCLC. 7. Testing for EGFR mutations should take place for all eligible patients with advanced NSCLC and adenocarcinoma (including adenosquamous) histology who are being considered for first-line therapy with gefitinib, irrespective of their gender, ethnicity, and smoking status. 8. Second-line or subsequent chemotherapy options for advanced NSCLC include single-agent docetaxel or erlotinib for patients with squamous cell carcinoma histology, or single agent treatment with a drug that has not been previously used. 9. Crizotinib has been approved for second-line treatment of patients who are positive for ALK-rearrangements from the pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) and has also been approved for provincial coverage in Alberta. 10. Testing for ALK mutations should take place for all eligible patients with advanced NSCLC and adenocarcinoma (including adenosquamous) histology who are being considered for second line therapy with crizotinib. 11. Palliative radiotherapy is recommended for relief of specific symptoms and prophylactic prevention of symptom development.

Ellis PM, Vella ET, Ung YT, and the Lung Cancer Disease Site Group. 2016 [13] Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	Fragestellung/Zielsetzung **Clinical Question A1:** Which patients with stage IIIB/IV NSCLC should be treated with chemotherapy? **Clinical Question A2:** What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with NSCC, negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2? **Clinical Question A2.a:** What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status, NSCC, and no contraindications to bevacizumab? **Clinical Question A2.b:** What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with PS 2, NSCC, and negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status? **Clinical Question A3:** What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with SCC, negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2? **Clinical Question A3.a:** What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status, SCC, and PS 2? **Clinical Question A4:** What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with an EGFR-sensitizing mutation and PS 0 to 1 or possibly PS 2? **Clinical Question A5:** What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ALK gene rearrangement and PS 0 to 1 or possibly PS 2? **Clinical Question A6:** What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ROS1 rearrangement, no ALK gene rearrangement, negative or unknown EGFR-sensitizing mutation status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2? **Clinical Question A7:** What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status and large-cell neuroendocrine carcinoma? • The primary outcome for most trials was either OS or PFS.
	Methodik Grundlage der Leitlinie: update von 2009 und 2010, in 2016 Adaptation der aktuellen Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) mit ergänzenden systematischen Übersichten zu den klinischen Fragestellungen (siehe oben), methodisches Vorgehen orientiert an AGREE II, internes formales Abstimmungsverfahren,

	externes Review, COI z.T. vorhanden LoE und GoR: Studienqualität geprüft und detailliert dargestellt, Empfehlungsstärken über die Formulierung abgebildet Sonstige methodische Hinweise – Further information: PEBC guideline development methods are described in more detail in the *PEBC Handbook* and the *PEBC Methods Handbook* – The following recommendations were endorsed with no modifications: A1.a, A1.b, A2.a.2, A2.b, A3, A3.a, A4, A5, A6, A7, and do not appear in Table 3-2 (siehe Anhang). – Systematisches Review: MEDLINE (1946 to February 16, 2016), EMBASE (1996 to February 16, 2016), and PubMed (February 16, 2016) databases were searched for RCTs. – Inclusion Criteria o Phase II or III RCTs comparing treatment with immune checkpoint inhibitors with chemotherapy; and o Stage IIIB or IV NSCLC; and o Fully published papers or published abstracts of trials that reported at least one of the following outcomes by treatment group: OS, PFS, response rate, or adverse events. – Exclusion Criteria o Pilot trials, dose-escalation trials, or case series (including expanded access programs) studies. o Letters and editorials that reported clinical trial outcomes. o Conference abstracts published before 2013. – Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft
	Freitext/Empfehlungen/Hinweise **Recommendation A1.a:** For patients with PS of 0 or 1, a combination of two cytotoxic drugs is recommended. Platinum combinations are recommended over nonplatinum therapy; however, nonplatinum therapy combinations are recommended for patients who have contraindications to platinum therapy. Chemotherapy may also be used to treat selected patients with PS 2 who desire aggressive treatment after a thorough discussion of the risks and benefits of such treatment. **Recommendation A1.b:** Because there is no cure for patients with stage IIIB/IV NSCLC, early concomitant palliative care assistance has improved the survival and well-being of patients and is therefore recommended. **Recommendation A2:** For patients who have the characteristics described in Clinical Question A2 and who have non-squamous histology, the following options are acceptable:

	● Cisplatin-based combinations ● Cisplatin plus docetaxel ● Cisplatin plus paclitaxel ● Cisplatin plus pemetrexed ● Cisplatin plus vinorelbine ● Cisplatin plus gemcitabine ● Carboplatin-based combinations ● Carboplatin plus albumin-bound (nab) –paclitaxel ● Carboplatin plus paclitaxel ● Carboplatin plus pemetrexed ● Carboplatin plus docetaxel ● Carboplatin plus gemcitabine ● Nonplatinum doublets **Recommendation A2.a.1:** For patients receiving carboplatin plus paclitaxel, the addition of bevacizumab 15 mg/kg once every three weeks is recommended, except for patients with SCC histologic type, clinically significant hemoptysis, a known bleeding disorder, inadequate organ function, Eastern Cooperative Oncology Group PS > 1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. Caution should be exercised in patients with brain metastases. Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression. An alternative treatment strategy for patients who are eligible for carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab would include cisplatin or carboplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed. **Recommendation A2.a.2:** There is insufficient evidence (for or against) to recommend pemetrexed in combination with bevacizumab plus carboplatin for patients who do not have contraindications to bevacizumab. **Recommendation A2.b:** In the context of shared decision making, combination therapy, single-agent chemotherapy, or palliative therapy alone may be used for patients in this population with PS 2. **Recommendation A3:** Patients with the characteristics listed in Clinical Question A3 and with SCC histology should be offered the following options: ● Cisplatin-based combinations ● Cisplatin plus docetaxel ● Cisplatin plus gemcitabine ● Cisplatin plus paclitaxel ● Cisplatin plus vinorelbine ● Carboplatin-based combinations ● Carboplatin plus gemcitabine ● Carboplatin plus paclitaxel ● Carboplatin plus nab-paclitaxel ● Carboplatin plus docetaxel ● Nonplatinum doublets

	Recommendation A3.a: In the context of shared decision making, combination chemotherapy, single-agent chemotherapy, or palliative therapy alone may be used for patients with the characteristics described in Clinical Question A3.a. **Recommendation A4:** If patients have stage IIIB/IV NSCLC and a sensitizing EGFR mutation, first-line afatinib, erlotinib, or gefitinib is recommended. **Recommendation A5:** If patients have stage IIIB/IV NSCLC and ALK rearrangements, first-line crizotinib is recommended. **Recommendation A6:** If patients have stage IIIB/IV NSCLC with ROS1 rearrangement, single-agent crizotinib is recommended, because it has shown some results indicating improved response rate and duration of response. **Recommendation A7:** Patients with large-cell neuroendocrine carcinoma may receive the same treatment as other patients with NSCLC or treatment with etoposide in platinum combinations.
Masters GA, et al. 2015 [29]. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update	Diese Leitlinie wurde von Ellis PM, Vella ET, Ung YT, and the Lung Cancer Disease Site Group. 2016 bewertet und adaptiert (siehe oben).
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2014 [42]. Management of lung cancer. A national clinical guideline	Fragestellung/Zielsetzung In patients with NSCLC (locally advanced or metastatic disease), what is the most effective first/second line systemic anticancer therapy (chemotherapy, targeted therapy, EGFR Inhibitors)? Outcomes: Overall survival, progression-free survival, toxicity, quality of life
	Methodik Grundlage der Leitlinie: systematische Recherche und Bewertung der Literatur, Entwicklung durch multidisziplinäre Gruppe von praktizierenden klinischen ExpertInnen, Expertenreview, öffentliche

Konsultation

Suchzeitraum: 2005 - 2012

LoE/GoR:

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1^{++}	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1^{+}	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, *or* RCTs with a low risk of bias
1^{-}	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2^{++}	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2^{+}	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2^{-}	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GRADES OF RECOMMENDATION	
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; *or* A body of evidence consisting principally of studies rated as 1^{+}, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2^{++}, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 1^{++} or 1^{+}
C	A body of evidence including studies rated as 2^{+}, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 2^{++}
D	Evidence level 3 or 4; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 2^{+}
GOOD PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Sonstige methodische Hinweise: aktuelle Entwicklungen zu molekularen Alterationen noch nicht berücksichtigt

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Siehe 228

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. 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+)**

	230. Bria E, et al. 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. 231. Rosell R, 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. Randomised evidence does not support the use of sACT in combination with a TKI in any patient group. **(LoE 1++)** Siehe 231 232. Feld R, et al. Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib and erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer: A systematic review. J Thorac Oncol 2006;1(4):367-76. <u>Recommendations</u> • 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)
Ellis PM et al., 2014 [11]. 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	Fragestellung/Zielsetzung QUESTIONS 1. In patients with advanced non–small-cell lung cancer (NSCLC) who have not received any chemotherapy (chemo-naive), is first-line therapy with the epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib superior to platinum-based chemotherapy for clinical meaningful outcomes (overall survival, progression-free survival (PFS), response rate and quality of life)? 4. What are the toxicities associated with gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib? TARGET POPULATION This practice guideline applies to adult patients with advanced (stage IIIB or IV) non–small-cell lung cancer.
	Methodik

(Cancer Care Ontario; CCO)	Grundlage der Leitlinie: The PEBC is … using the methods of the Practice Guidelines Development Cycle (1,2). The EBS report consists of an evidentiary base (typically a systematic review), an interpretation of and consensus agreement on that evidence by our Groups or Panels, the resulting recommendations, and an external review by Ontario clinicians and other stakeholders in the province for whom the topic is relevant. The PEBC has a formal standardized process to ensure the currency of each document, through the periodic review and evaluation of the scientific literature and, where appropriate, the integration of that literature with the original guideline information. 1. Browman GP, et al. The practice guidelines development cycle: a conceptual tool for practice guidelines development and implementation. J Clin Oncol. 1995;13:502-12. Comment in: Ann Oncol. 2002 Sep;13(9):1507-9; author reply: 1509. 2. Browman GP, et al. Progress of clinical oncology guidelines development using the practice guidelines development cycle: the role of practitioner feedback. J Clin Oncol. 1998;16(3):1226-31. Suchzeitraum: bis 2014 LoE und GoR: Studienqualität geprüft und detailliert in Evidenztabellen dargestellt, Empfehlungsstärken über die Formulierung dargestellt
	Empfehlungen **Erstlinientherapie** *Recommendation 1a* 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. 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. *Key Evidence* 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 (1-26). 26 Quellen zitiert *Recommendation 1b* In patients with EGFR mutation-positive NSCLC, first-line therapy with an EGFR TKI such as gefitinib, erlotinib or afatinib is the preferred

	treatment compared to platinum-based therapies. There is no evidence to support one EGFR TKI over another, so the decision about which EGFR TKI to use should take into consideration the expected toxicity of the drug as well as the cost. EGFR TKI therapy is associated with higher response rates, longer PFS and improved quality of life. *Qualifying Statement* There is no clear difference in overall survival. Many patients in these trials randomized to platinum-doublet chemotherapy, crossed over to an EGFR TKI as subsequent therapy. The likely effect of this cross-over is to dilute any survival difference between the groups, making comparison of overall survival less informative. *Key Evidence* Seven randomized trials and two meta-analyses comprised the evidence base. The trials and meta-analyses based on data from these trials showed that PFS was prolonged in molecularly selected patients when an EGFR was used as first-line treatment (27-33). 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) (27-30,32,33). 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) (20,21,28-30,32-34). All seven trials showed a decrease in adverse effects with an EGFR inhibitor compared to chemotherapy (28-34). 27. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Final overall survival results of NEJ002, a phase III trial comparing gefitinib to carboplatin (CBDCA) plus paclitaxel (TXL) as the first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations. J Clin Oncol. 2011;29(abst 7519). 28. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010;11(2):121-8. 29. 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. 30. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2011;12(8):735-42. 31. Hirsch FR, Kabbinavar F, Eisen T, Martins R, Schnell FM, Dziadziuszko R, et al. A randomized, phase II, biomarker-selected study comparing erlotinib to erlotinib intercalated with chemotherapy in first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2011;29(26):3567-73. 32. Yang JC-H, Schuler MH, Yamamoto N, O'Byrne J, Hirsch V, Mok TS, et al. LUX-Lung 3: A randomized, open label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating

mutations. J Clin Oncol. 2012;30(abstr LBA7500).

33. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(2):213-22.

34. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med. 2010;362(25):2380-8.

Ramnath N, et al. 2013 [41].

Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines

Fragestellung/Zielsetzung

- updates the published clinical trials since the last American College of Chest Physicians guidelines to make treatment recommendations for this controversial subset of patients

Methodik

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

Suchzeitraum: Systematische Recherche bis Dezember 2011

LoE/GoR: ACCP Grading System

Table 1—*Strength of the Recommendations Grading System*

Grade of Recommendation	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Strength of Supporting Evidence	Implications
Strong recommendation, high-quality evidence (1A)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Fu research is very unlikely to change confidence in the estimate of effec
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 effec 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 effec 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 dependin on circumstances or patients' or societal values. Further research is very unlikely to change our confid 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 socie values. Higher-quality research ma well have an important impact on confidence in the estimate of effec 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 researc likely to have an important impact our confidence in the estimate of and may well change the estimate.

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

Sonstige methodische Hinweise

- Es wurden keine klinischen Fragestellungen formuliert

- Keine Patientenbeteiligung
- Unklar ob die Population des AWG von … hier addressiert ist

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

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

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

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

First Author	Year	No.	% good PS[a]	Chemo	RT (both arms)	Survival MST (mo) ChRT	MST (mo) RT	2 y (%) ChRT	2 y (%) RT	5 y (%) ChRT	5 y (%) RT	p
Sequential												
Le Chevallier[15]	1991	353	80	CVdPL	65	12	19	21	14	(12)[b]	(4)[b]	0.08
Cullen[13]	1999	446	86	MIP	40-64	12	10	20	16	-	-	.NS
Sause[16, c]	2000	303	(100)[d]	VbP	69.6 HF	14	12	32	24	8	6	0.04
Sause[16, c]	2000	300	(100)[d]	VbP	60	14	11	32	19	8	5	0.04
Mattson[18]	1988	238	69	CAP	55	11	10	19	17	-	-	(NS)[e]
Miller[19]	1998	229	89	FVMCAP	58	9	9	13	18	4	3	NS
Dillman[14]	1996	155	100	VbP	60	14	10	26	13	17	6	0.01
Average[f]						**12**	**10**	**23**	**18**	**9**	**5**	
Concurrent												
Schaake-Koenig[17, c]	1992	210	94	P qd	55 SC	12	12	26	13	10[g]	2[g]	0.003
Trovo[20]	1992	146	(79)[d]	P qd	45	10	10	14	14	-	-	NS
Jeremic[21]	1996	135	49	CbE qd	69.6 HF	22	14	43	26	23[g]	9[g]	0.02
Schaake-Koenig[17, c]	1992	206	94	P q wk	55 SC	13	12	19	13	10[g]	2[g]	NS
Jeremic[22, c]	1995	113	80	CbE q wk	64.8 HF	18	8	35	25	21	5	0.003
Jeremic[22, c]	1995	117	80	CbE q 2wk	64.8 HF	13	8	27	25	16	5	NS
Blanke[23]	1995	215	80	P q 3wk	60-65	11	10	18	13	5	2	NS
Average						**14**	**11**	**26**	**18**	**14**	**4**	

Inclusion criteria: randomized controlled trial of cisplatin-based chemotherapy and RT vs RT alone in > 100 patients with stage III NSCLC.
CAP = cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin; CbE = carboplatin, etoposide; Ch = chemotherapy; ChRT = chemoradiotherapy; CVdPL = cyclophosphamide, vindesine, cisplatin, lomustine; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FVMCAP = 5-fluorouracil, vincristine, mitomycin c, cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin; HF = hyperfractionated 1.2 Gy per fraction twice daily to 69.6 Gy; MIP = mitomycin C, ifosfamide, cisplatin; MST = median survival time; NS = not significant; NSCLC = non-small lung cancer; P = cisplatin; PS = performance status; RT = radiotherapy; SC = split course; VbP = vinblastine, cisplatin, y=years.
[a]Defined as ECOG 0-1 or Karnofsky 80-100.
[b]Three-year survival.
[c]Three-arm trial.
[d]PS > 70.
[e]$P < .05$ if analysis is restricted to only patients with stage III NSCLC.
[f]Excluding values in parentheses.
[g]4-y survival.

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

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

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

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

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

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

	19 . Miller T , et al . A randomized trial of chemotherapy and radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer . Cancer Ther . 1998 ; 1 : 229 - 236 . 20 . Trovò MG , et al. Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys . 1992 ;24(3):573-574. 21 . Jeremic B, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-smallcell lung cancer: a randomized study . J Clin Oncol . 1996; 14 (4): 1065 - 1070 . 22 . Jeremic B , et al . Randomized trial of hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer . J Clin Oncol . 1995 ; 13 (2): 452 - 458 . 23 . Blanke C, et al. Phase III trial of thoracic irradiation with or without cisplatin for locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group protocol . J Clin Oncol . 1995 ; 13 (6): 1425 - 1429. Two meta-analyses reviewing >50 trials confirmed the survival benefit of combined platinum-based chemotherapy with radiotherapy over radiotherapy alone in locally advanced, unresectable NSCLC. [24,25] 24 . Marino P, et al. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis . Cancer . 1995 ; 76 (4): 593 - 601 . 25 . Pritchard RS , Anthony SP . Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A metaanalysis . Ann Intern Med . 1996 ; 125 (9): 723 - 729 . <u>2.3 Recommendations</u> 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. 2.3.8. In patients with symptomatic infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and either performance status 3-4, comorbidities, or disease too extensive to treat with curative intent, palliative radiotherapy is recommended. The fractionation pattern should be chosen based on the physician's judgment and patient's needs (Grade 1C).
Socinski MA, et al. 2013 [46]. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians	Fragestellung/Zielsetzung PICO 1: Should the choice of first-line chemotherapy be based on histology in patients with advanced stage IV NSCLC? PICO 2: Are EGFR TKIs a more effective first-line treatment than standard or platinum-based chemotherapy for patients with advanced stage IV NSCLC with EGFR mutations? PICO 3: Is bevacizumab with chemotherapy safer for patients with advanced stage IV NSCLC and treated brain metastases, anticoagulation, or a poor PS than chemotherapy alone?
	Methodik Siehe Ramnath N, et al. 2013 [8]

evidence-based clinical practice guidelines	Freitext/Empfehlungen/Hinweise **3.0 First-Line Chemotherapy** *3.1 Histology-Based Chemotherapy Selection* 10 . Sandler A , et al . Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer . N Engl J Med . 2006 ; 355 (24): 2542 - 2550 . 12 . Scagliotti GV , et al . Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advancedstage non-small-cell lung cancer . J Clin Oncol . 2008 ;26 (21): 3543 - 3551 . 13 . Hanna N , et al . Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy . J Clin Oncol . 2004 ; 22 (9): 1589 - 1597 . 14 . Peterson P , et al. Is pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed vs docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer [abstract] . J Thorac Oncol . 2007 ; 2 (8): S851 . 15 . Scagliotti G , et al . Treatment by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer . J Thorac Oncol . 2011 ; 6 (1): 64 - 70 . 17 . Hirsch FR , et al. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: a literature review . J Thorac Oncol . 2008 ; 3 (12): 1468 - 1481 . 3.1.1 Recommendation 3.1.1.1. In patients receiving palliative chemotherapy for stage IV NSCLC, it is recommended that the choice of chemotherapy is guided by the histologic type of NSCLC (Grade 1B). Remark: The use of pemetrexed (either alone or in combination) should be limited to patients with nonsquamous NSCLC. Remark: Squamous histology has not been identified as predictive of better response to any particular chemotherapy agent. *3.2 Targeted Chemotherapy* 23 . Mok TS , et al . Gefi tinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma . N Engl J Med . 2009 ; 361 (10): 947 - 957 . 26 . Inoue A , et al ; North East Japan Gefi tinib Study Group . First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy . J Clin Oncol . 2009 ; 27 (9): 1394 - 1400 . 27 . Sequist LV , et al . First-line gefi tinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations . J Clin Oncol . 2008 ; 26 (15): 2442 - 2449 . 28 . Asahina H , et al . A phase II trial of gefi tinib as fi rst-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations . Br J Cancer . 2006 ; 95 (8): 998 - 1004 . 29 . Inoue A , et al . Prospective phase II study of gefi tinib for chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations . J Clin Oncol . 2006 ; 24 (21): 3340 - 3346 . 32 . Thongprasert S , et al . Health-related quality-of-life in a randomized phase III fi rst-line study of gefi tinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS) . J Thorac Oncol . 2011 ; 6 (11): 1872 - 1880 . 33 . Mitsudomi T, et al ; West Japan Oncology Group . Gefi tinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial . Lancet Oncol . 2010 ; 11 (2): 121 - 128 . 34 . Maemondo M , et al ; North-East Japan Study Group . Gefi tinib or chemotherapy for nonsmall-cell lung cancer with mutated EGFR . N Engl J Med . 2010 ; 362 (25): 2380 - 2388 . 35 . Zhou C , et al . Overall survival (OS) results from OPTIMAL (CTONG0802), a phase III trial of erlotinib (E) versus carboplatin plus gemcitabine (GC) as fi rst-line treatment for Chinese

	patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract 7520] . J Clin Oncol . 2012 ;30: 30 . 3.2.1 Recommendation 3.2.1.1. In patients with known EGFR mutations and stage IV NSCLC, first-line therapy with an EGFR TKI (gefitinib or erlotinib) is recommended based on superior response rates, PFS and toxicity profiles compared with platinumbased doublets (Grade 1A). *3.3 Use of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors* 10 . Sandler A , et al . Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer . N Engl J Med . 2006 ; 355 (24): 2542 - 2550 . 40 . Socinski MA , et al . Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases . J Clin Oncol . 2009 ; 27 (31): 5255 - 5261 . 41 . Wozniak AJ , et al . Clinical outcomes (CO) for special populations of patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from ARIES, a bevacizumab (BV) observational cohort study (OCS) [abstract] . J Clin Oncol . 2010 ; 28 (15s)(suppl):abstr7618. 42 . Besse B, et al. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases . Clin Cancer Res . 2010 ; 16 (1): 269 - 278 . 43 . Reck M , et al . Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as fi rst-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAil . J Clin Oncol . 2009 ; 27 (8): 1227 - 1234 . 44 . Crinò L , et al . Safety and effi cacy of fi rst-line bevacizumab-based therapy in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study . Lancet Oncol . 2010 ; 11 (8): 733 - 740 . 45 . Hardy-Bessard AC , et al . Safety and efficacy of bevacizumab combined with taxanes in the fi rst-line treatment of metastatic breast cancer: ATHENA study-France [in French] . Bull Cancer . 2012 ; 99 (6): 609 - 618 . 46 . Miller VA , et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for fi rstline treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol. 2009 27 (18s)(suppl):abstrLBA8002. 47 . Carden CP , et al. What is the risk of intracranial bleeding during anti-VEGF therapy? Neurooncol . 2008 ; 10 (4): 624 - 630 . 48 . Leighl NB , et al. Bleeding events in bevacizumab-treated cancer patients who received full-dose anticoagulation and remained on study . Br J Cancer . 2011 ; 104 (3): 413 - 418 . 49 . Griesinger F , et al. Safety of fi rst-line bevacizumab- based therapy with concomitant cardiovascular or anticoagulation medication in advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) in MO19390 (SAiL) [abstract] . J Clin Oncol . 2008 ; 26 (suppl)8049. 3.3.1.1. Bevacizumab improves survival combined with carboplatin and paclitaxel in a clinically selected subset of patients with stage IV NSCLC and good PS (nonsquamous histology, lack of brain metastases, and no hemoptysis). In these patients, addition of bevacizumab to carboplatin and paclitaxel is recommended **(Grade 1A)** . 3.3.1.2. In patients with stage IV non-squamous NSCLC and treated, stable brain metastases, who are otherwise candidates for bevacizumab therapy, the addition of bevacizumab to firstline, platinum-based chemotherapy is a safe therapeutic option **(Grade 2B)** . Remark: No recommendation can be given about the use of bevacizumab in patients receiving therapeutic anticoagulation or with an ECOG PS of 2.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2011 [34]. The diagnosis and treatment of lung cancer (CG121) UND **National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2012 [31].** Lung cancer: Evidence Update, November 2012. A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 121 'The diagnosis and treatment of lung cancer' (2011)	Fragestellung It offers evidence-based advice on the care and treatment of people with lung cancer.
	Methodik <u>Grundlage der Leitlinie:</u> evidenz- und konsensbasierte Aktualisierung, Entwicklergruppe: „team of health professionals, lay representatives and technical experts", systematische Literatursuche und –bewertung, formaler Konsensprozess, Expertenreview Update: erste Version von 2005, **"This guideline will shortly be checked to see if it needs updating,** Next review date: December 2015" <u>Suchzeitraum:</u> July 2010 <u>LoE/GoR:</u> In den 'qualifying statements' beschrieben: „covering the strength of evidence, the degree of consensus". Bei niedriger Evidenzqualität bzw. fehlender Evidenz informale Konsentierung. "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations." Sonstige methodische Hinweise: At the start of the guideline development process all GDG members' interests were recorded on a standard declaration form that covered consultancies, fee-paid work, share-holdings, fellowships and support from the healthcare industry. At all subsequent GDG meetings, members declared new, arising conflicts of interest which were always recorded
	Freitext/Empfehlungen/Hinweise **Combination treatment for non-small-cell lung cancer** 1.4.32 Consider chemoradiotherapy for patients with stage II or III NSCLC who are not suitable for surgery. Balance potential benefit in survival with the risk of additional toxicities. [new 2011] **Chemotherapy for non-small-cell lung cancer** 1.4.40 Chemotherapy should be offered to patients with stage III or IV NSCLC and good performance status (WHO 0, 1 or a Karnofsky score of 80–100), to improve survival, disease control and quality of life. [2005] 1.4.41 Chemotherapy for advanced NSCLC should be a combination of a single third generation drug (docetaxel, gemcitabine, paclitaxel or vinorelbine) plus a platinum drug. Either carboplatin or cisplatin may be administered, taking account of their toxicities, efficacy and

convenience. [2005]

1.4.42 Patients who are unable to tolerate a platinum combination may be offered single-agent chemotherapy with a third-generation drug. [2005]

Key references

Gao G, Chu H, Zhao L et al. (2012) A meta-analysis of paclitaxel-based chemotherapies administered once every week compared with once every 3 weeks first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 76: 380–6

Li C, Sun Y, Pan Y et al. (2010) Gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer: a literature-based meta-analysis. Lung 188 359–64

Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group (2010) Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews issue 5: CD007309

Supporting reference

Centre for Reviews and Dissemination (2011) Gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer: a literature-based meta-analysis. Database of Abstracts of Reviews of Effects.

Gefitinib

Refer to Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NICE technology appraisal guidance 192 [2010]).

Erlotinib

Refer to Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer (NICE technology appraisal guidance 162 [2008]).

Key references

Chen P, Wang L, Liu B et al. (2011b) EGFR-targeted therapies combined with chemotherapy for treating advanced non-small-cell lung cancer. European Journal of Clinical Pharmacology 67 235–43

Jiang J, Huang L, Liang X et al. (2011) Gefitinib versus docetaxel in previously untreated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. Acta Oncologica 50: 582–8

Lin H, Jiang J, Liang X et al. (2010) Chemotherapy with cetuximab of chemotherapy alone for untreated advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Lung Cancer 70: 57–62

Supporting references

Centre for Reviews and Dissemination (2012) Gefitinib versus docetaxel in previously untreated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. Database of Abstracts of Reviews of Effects.

Centre for Reviews and Dissemination (2011) EGFR-targeted therapies combined with chemotherapy for treating advanced non-small-cell lung cancer. Database of Abstracts of Reviews of Effects.

Pemetrexed

Refer to Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer (NICE technology appraisal guidance 181 [2010]).

Key reference

Li M, Zhang Q, Fu P et al. Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS one 7: e37229

Bevacizumab

	Bevacizumab was not evaluated for NICE CG121. A NICE technology appraisal of bevacizumab for first-line treatment of locally advanced or metastatic lung cancer was terminated because the manufacturer decided not to launch or promote bevacizumab in this indication; however, bevacizumab has marketing authorisation for this indication in the UK. Key references Botrel TE, Clark O, Clark L et al. (2011) 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 74: 89–97 Cao C, Wang J, Bunjhoo H et al. (2012) Risk profile of bevacizumab in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Oncologica 51: 151–6. Lima AB, Macedo LT, Sasse AD (2011) Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS one 6: e22681 Supporting reference Centre for Reviews and Dissemination (2012) 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. Database of Abstracts of Reviews of Effects.

<table>
<tr><td rowspan="3">National Comprehensive Cancer Network. 2016 [32].

Non-Small Cell Lung Cancer (Version 4.2016)</td><td>Fragestellung/Zielsetzung

Diagnose, Pathologie, Staging, Therapie des NSCLC</td></tr>
<tr><td>Methodik

Grundlage der Leitlinie: Update der LL von 2015, Systematik der Literatursuche und -bewertung nicht vollständig transparent dargestellt, Diskussion der Literatur und Empfehlungen im Expertenpanel, Interessenkonflikte unklar

Literatursuche: in PubMed zwischen 06/2014 und 06/2015

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

NCCN Categories of Evidence and Consensus

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

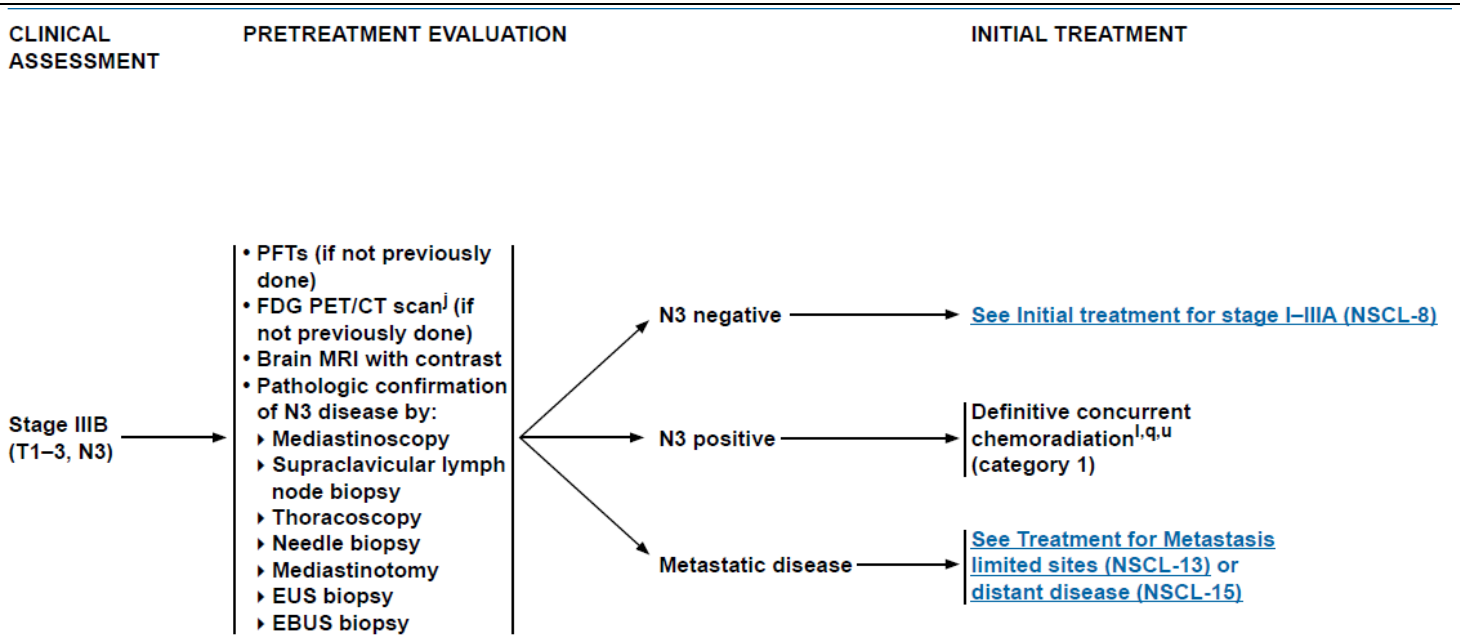
Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

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

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

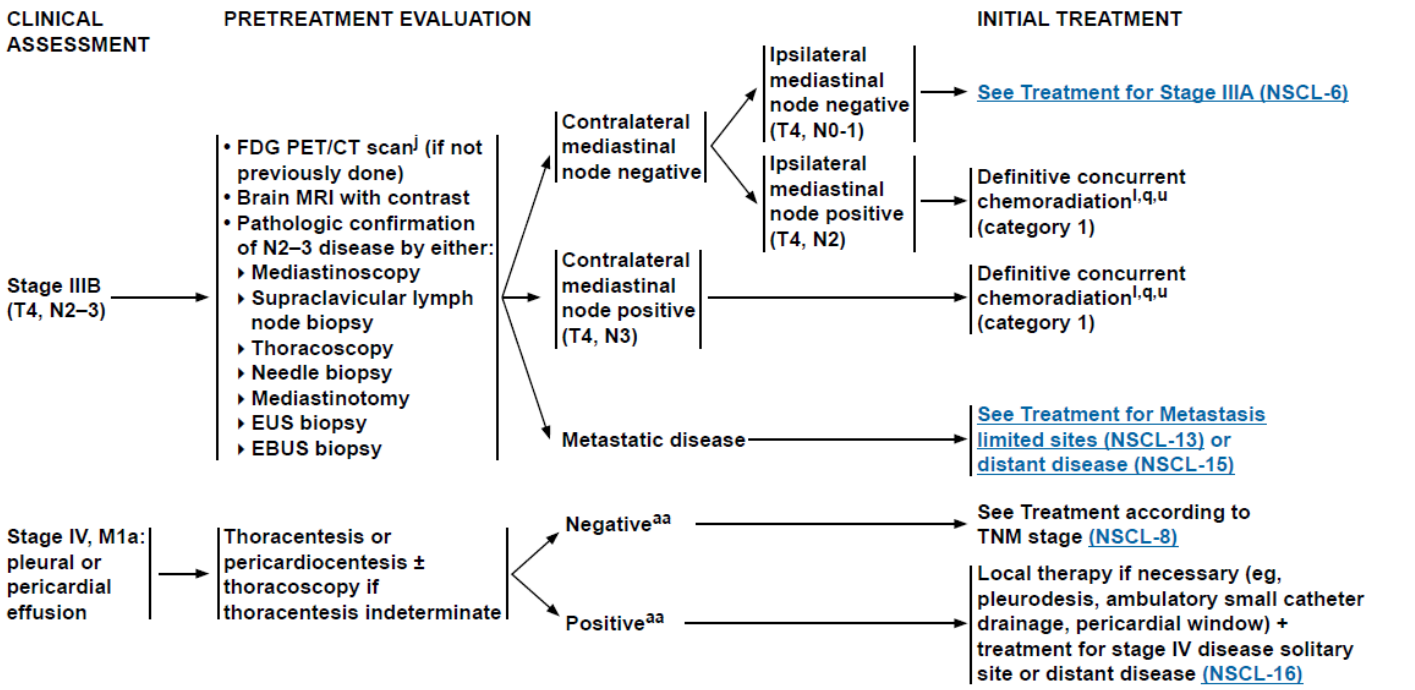
All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</td></tr>
<tr><td>Empfehlungen

STAGE IIIB (T1-3, N3)</td></tr>
</table>



[j]Positive PET/CT scan findings for distant disease need pathologic or other radiologic confirmation. If PET/CT scan positive in the mediastinum, lymph node status needs pathologic confirmation.
[l]See Principles of Radiation Therapy (NSCL-C).
[q]See Chemotherapy Regimens Used with Radiation Therapy (NSCL-E).
[u]If full-dose chemotherapy is not given concurrently with RT as initial treatment, give additional 2 cycles of full-dose chemotherapy.

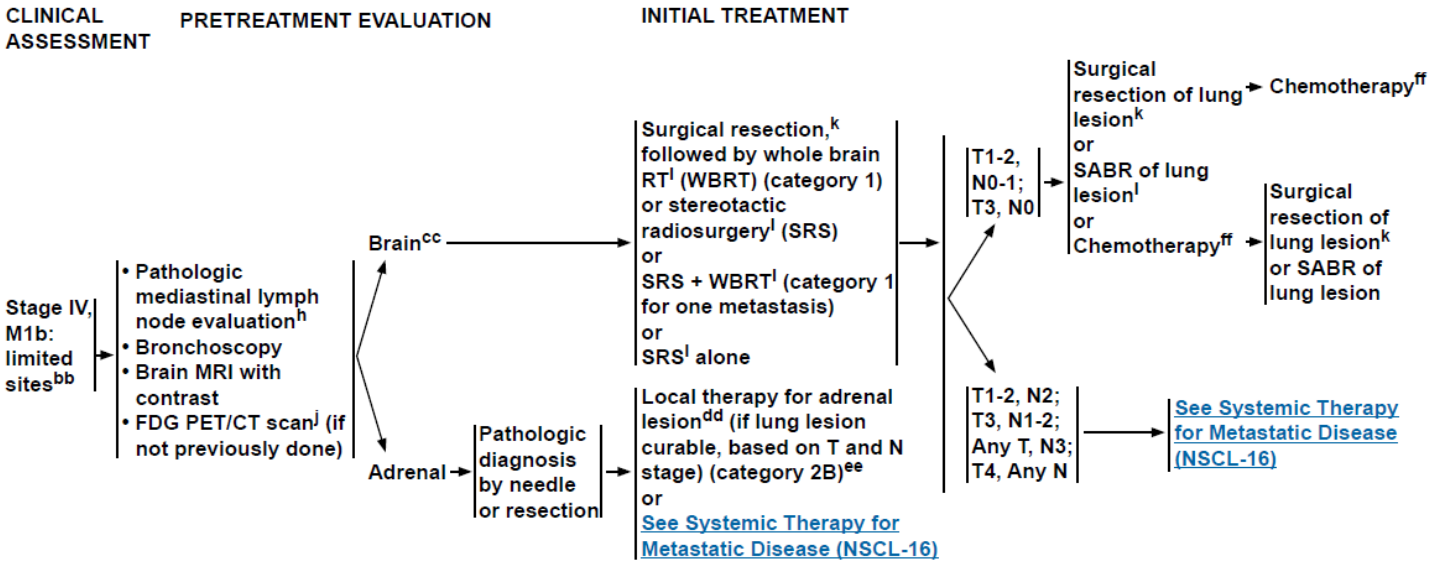
Stage IIIB (T4, N2-3)



[j]Positive PET/CT scan findings for distant disease need pathologic or other radiologic confirmation. If PET/CT scan is positive in the mediastinum, lymph node status needs pathologic confirmation.
[l]See Principles of Radiation Therapy (NSCL-C).
[q]See Chemotherapy Regimens Used with Radiation Therapy (NSCL-E).
[u]If full-dose chemotherapy is not given concurrently with RT as initial treatment, give additional 2 cycles of full-dose chemotherapy.

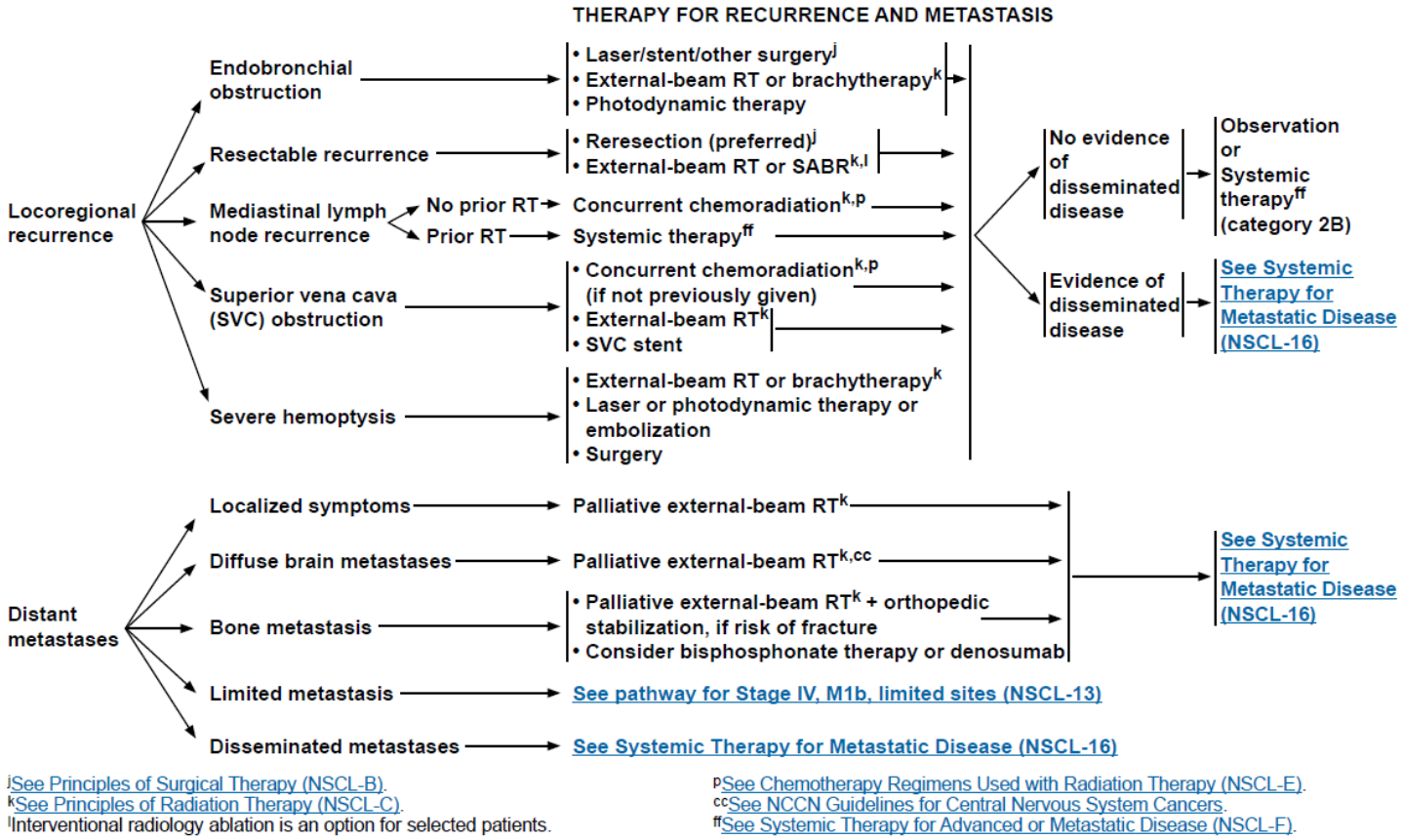
[aa]While most pleural effusions associated with lung cancer are due to tumor, there are a few patients in whom multiple cytopathologic examinations of pleural fluid are negative for tumor and fluid is non-bloody and not an exudate. When these elements and clinical judgment dictate that the effusion is not related to the tumor, the effusion should be excluded as a staging element. Pericardial effusion is classified using the same criteria.

NSCL-13



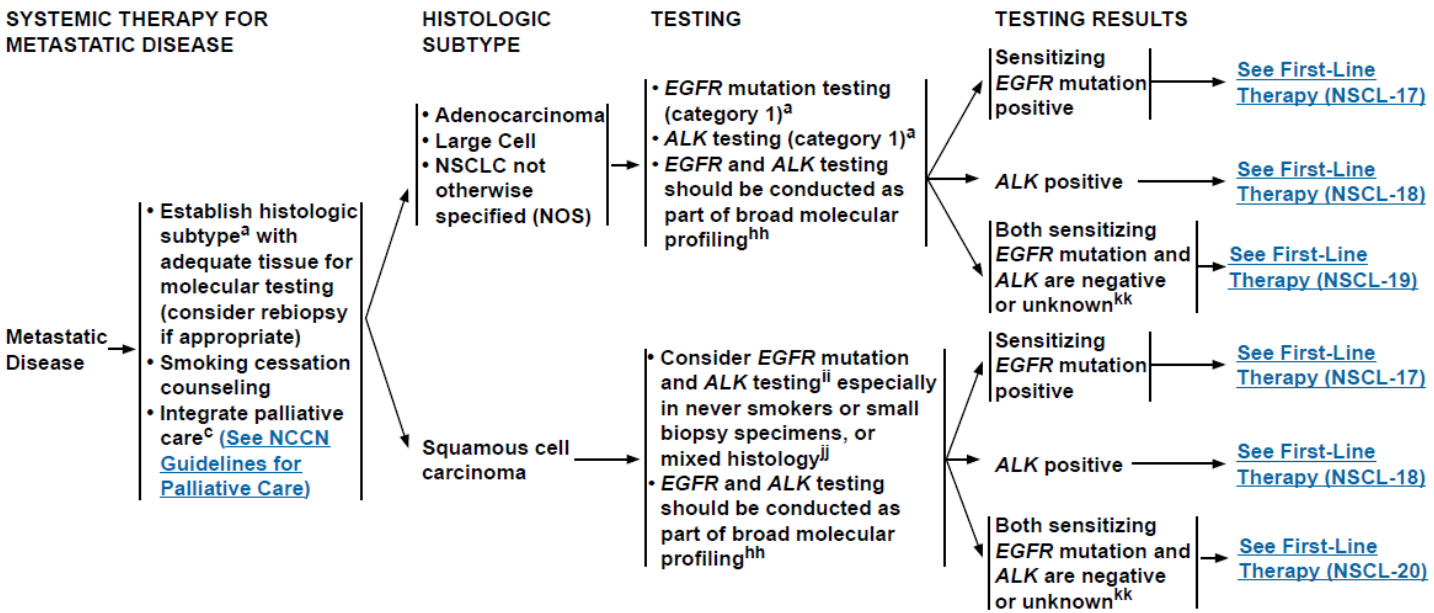
[h]Methods for evaluation include mediastinoscopy, mediastinotomy, EBUS, EUS, and CT-guided biopsy.
[j]Positive PET/CT scan findings for distant disease need pathologic or other radiologic confirmation. If PET/CT scan is positive in the mediastinum, lymph node status needs pathologic confirmation.
[k]See Principles of Surgical Therapy (NSCL-B).
[l]See Principles of Radiation Therapy (NSCL-C).
[bb]Aggressive local therapy may be appropriate for selected patients with limited-site oligometastatic disease.
[cc]See NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers.
[dd]May include adrenalectomy or RT (including SABR).
[ee]Patients with N2 disease have a poor prognosis and systemic therapy should be considered.
[ff]See Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-F).

NSCL-15



[j] See Principles of Surgical Therapy (NSCL-B).
[k] See Principles of Radiation Therapy (NSCL-C).
[l] Interventional radiology ablation is an option for selected patients.
[p] See Chemotherapy Regimens Used with Radiation Therapy (NSCL-E).
[cc] See NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers.
[ff] See Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-F).

NSCL-16



[a] See Principles of Pathologic Review (NSCL-A).

[c] Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010;363:733-742.

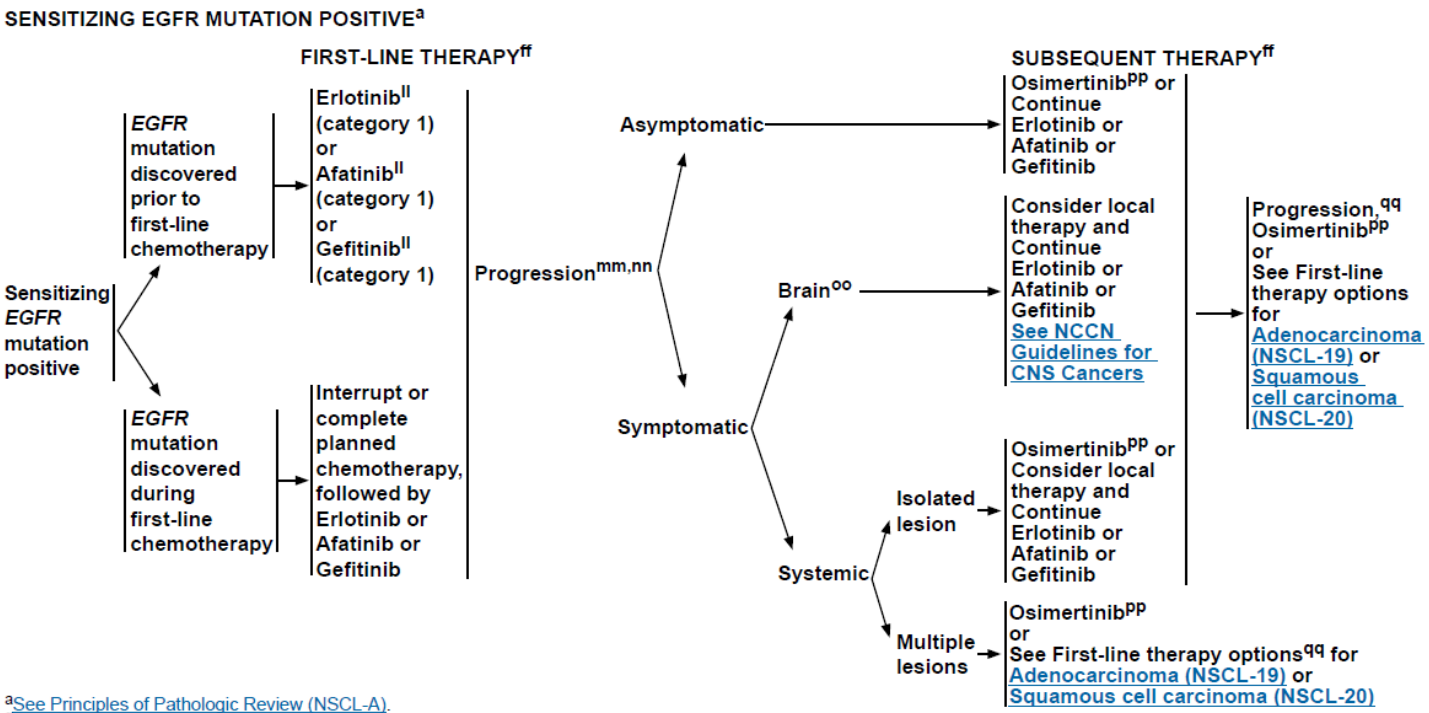
[hh] The NCCN NSCLC Guidelines Panel strongly endorses broader molecular profiling with the goal of identifying rare driver mutations for which effective drugs may already be available, or to appropriately counsel patients regarding the availability of clinical trials. Broad molecular profiling is a key component of the improvement of care of patients with NSCLC. See Emerging Targeted Agents for Patients With Genetic Alterations (NSCL-H).

[ii] In patients with squamous cell carcinoma, the observed incidence of *EGFR* mutations is 2.7% with a confidence that the true incidence of mutations is less than 3.6%. This frequency of *EGFR* mutations does not justify routine testing of all tumor specimens. Forbes SA, Bharma G, Bamford S, et al. The catalogue of somatic mutations in cancer (COSMIS). Curr Protoc Hum Genet 2008;chapter 10:unit 10.11.

[jj] Paik PK, Varghese AM, Sima CS, et al. Response to erlotinib in patients with *EGFR* mutant advanced non-small cell lung cancers with a squamous or squamous-like component. Mol Cancer Ther 2012;11:2535-2540.

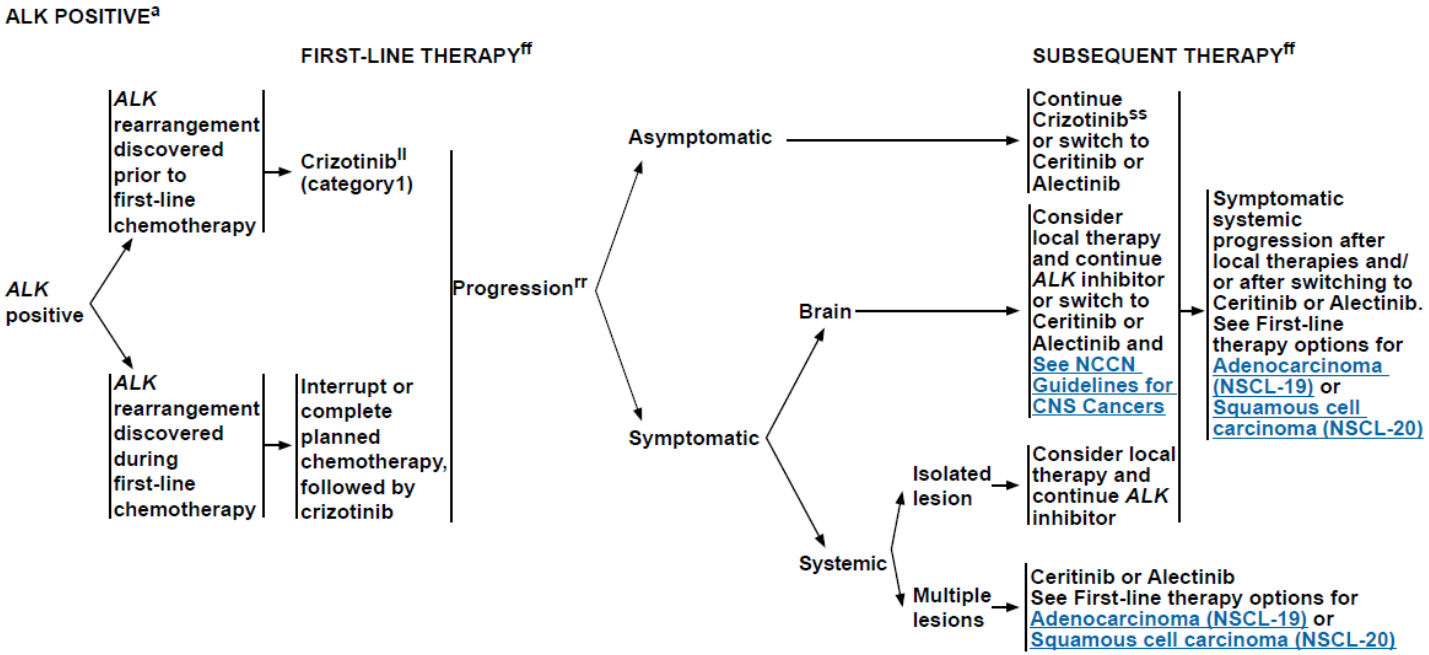
[kk] Consider ROS1 testing; if positive, may treat with crizotinib. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2014;371:1963-1971.

NSCL-17



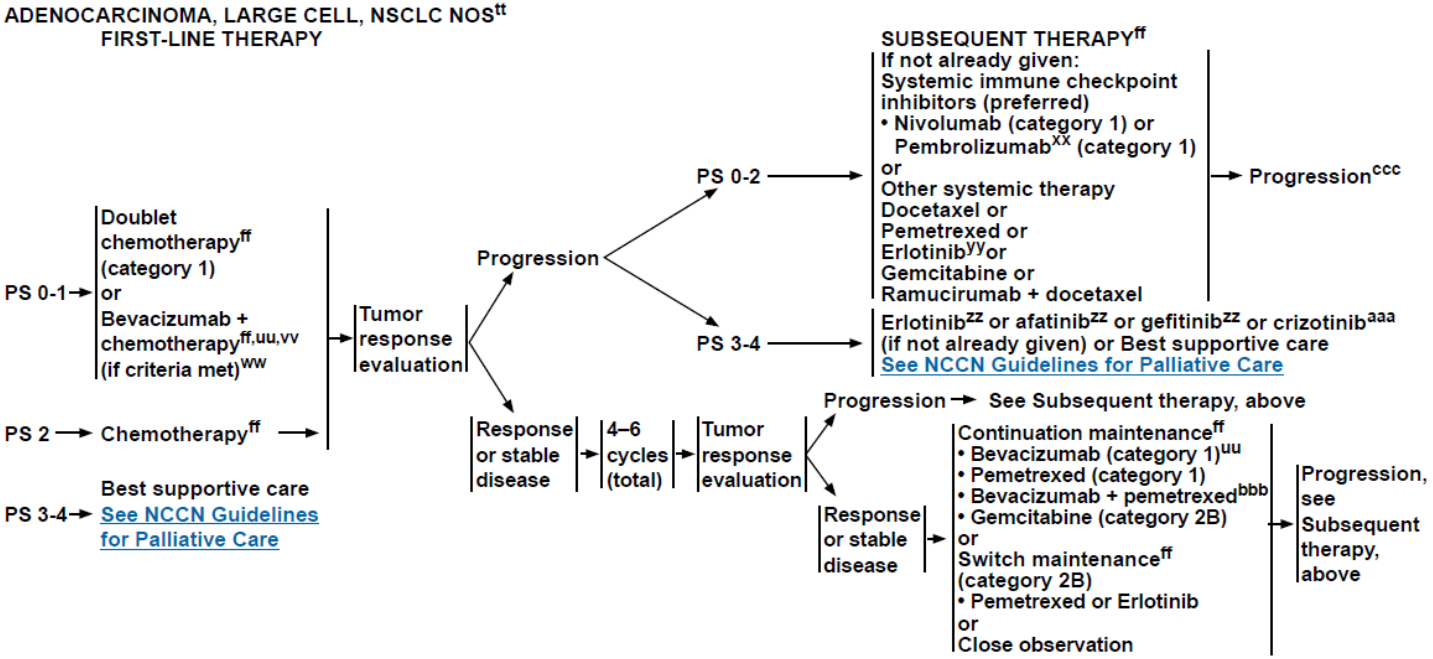
[a]See Principles of Pathologic Review (NSCL-A).
[ff]See Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-F).
[ll]For performance status 0-4.
[mm]Prior to changing therapy, a biopsy is reasonable to determine mechanism of acquired resistance.
[nn]Beware of flare phenomenon in subset of patients who discontinue EGFR TKI. If disease flare occurs, restart EGFR TKI.
[oo]Consider pulse erlotinib for carcinomatosis meningitis.
[pp]Osimertinib is approved for patients with metastatic EGFR T790M mutation-positive tumors, as determined by an FDA-approved test or other validated laboratory-developed test performed in a CLIA-approved laboratory.
[qq]Afatinib + cetuximab may be considered in patients with disease progression on EGFR TKI therapy.

NSCL-18



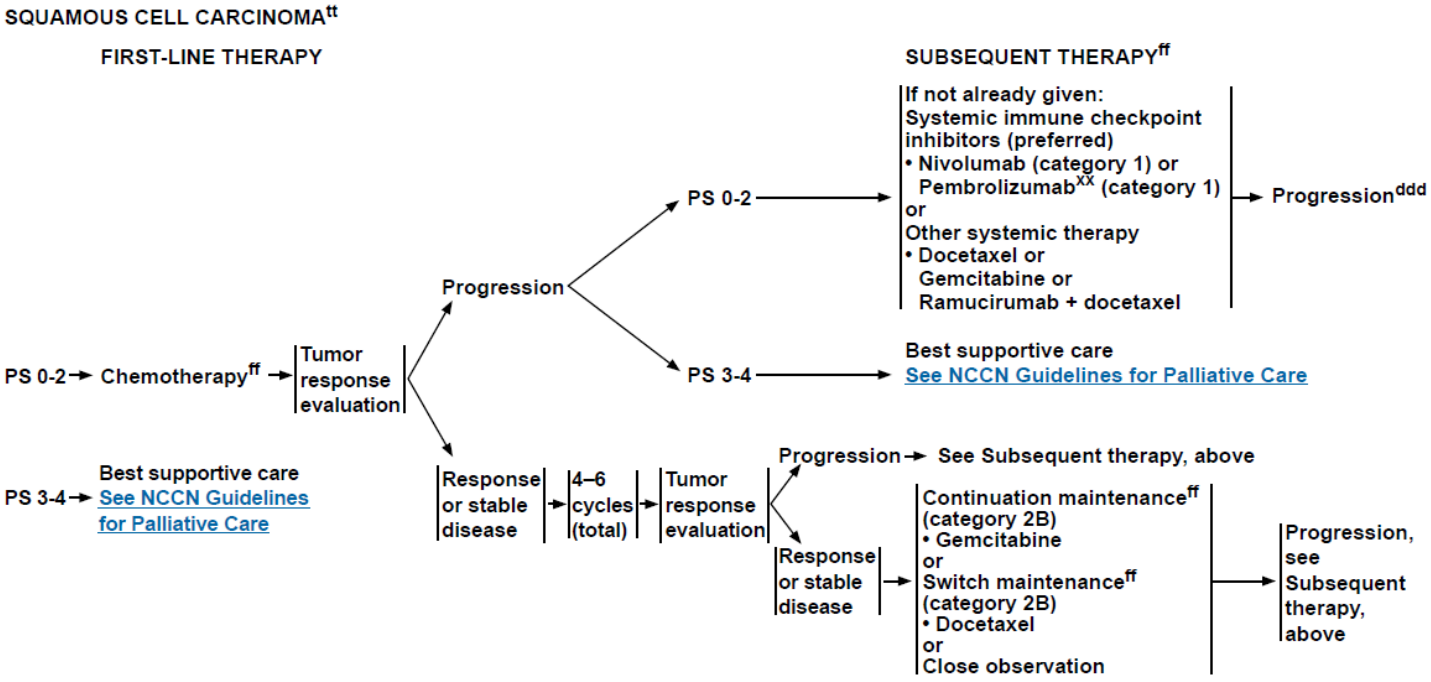
[a]See Principles of Pathologic Review (NSCL-A).
[ff]See Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-F).
[ll]For performance status 0-4.
[rr]Patients who are intolerant to crizotinib may be switched to ceritinib or alectinib.
[ss]For rapid radiologic progression or threatened organ function, alternate therapy should be instituted.

NSCL-19



[ff] See Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-F).
[tt] Consider additional mutational testing if only EGFR and ALK were performed. See Emerging Targeted Agents for Patients With Genetic Alterations (NSCL-H).
[uu] Bevacizumab should be given until progression.
[vv] Any regimen with a high risk of thrombocytopenia and the potential risk of bleeding should be used with caution in combination with bevacizumab.
[ww] Criteria for treatment with bevacizumab: non-squamous NSCLC, and no recent history of hemoptysis. Bevacizumab should not be given as a single agent, unless as maintenance if initially used with chemotherapy.
[xx] Pembrolizumab is approved for patients with NSCLC tumors with PD-L1 expression, as determined by an FDA-approved test for PD-L1 with use of pembrolizumab.
[yy] Recommend proteomic testing for patients with NSCLC and wild-type EGFR or with unknown EGFR status. A patient with a "poor" classification should not be offered erlotinib in the second-line setting. Gregorc V, Novello S, Lazzari C, et al. Lancet Oncol 2014; 15:713-21.
[zz] May be considered for PS 3 and 4 patients with sensitizing EGFR mutations.
[aaa] May be considered for PS 3 and 4 patients if positive for the ALK rearrangement.
[bbb] If bevacizumab was used with a first-line pemetrexed/platinum chemotherapy regimen.
[ccc] If not already given, options for PS 0-2 include erlotinib, nivolumab, pembrolizumab, docetaxel (category 2B), pemetrexed (category 2B), gemcitabine (category 2B), or ramucirumab + docetaxel (category 2B); options for PS 3-4 include erlotinib or best supportive care. Options for further progression are best supportive care or clinical trial.

NSCL-20



[ff]See Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-F).
[tt]Consider additional mutational testing if only EGFR and ALK were performed. See Emerging Targeted Agents for Patients With Genetic Alterations (NSCL-H).
[xx]Pembrolizumab is approved for patients with NSCLC tumors with PD-L1 expression, as determined by an FDA-approved test for PD-L1 with use of pembrolizumab.
[ddd]If not already given, options for PS 0-2 include nivolumab, pembrolizumab, docetaxel (category 2B), gemcitabine (category 2B), or ramucirumab + docetaxel (category 2B); options for PS 3-4 include best supportive care. Options for further progression are best supportive care or clinical trial.

NSCL-F (1 von 4)

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (1 OF 4)

ADVANCED DISEASE:

- The drug regimen with the highest likelihood of benefit with toxicity deemed acceptable to both the physician and the patient should be given as initial therapy for advanced lung cancer.
- Stage, weight loss, performance status, and gender predict survival.
- Platinum-based chemotherapy prolongs survival, improves symptom control, and yields superior quality of life compared to best supportive care.
- Histology of NSCLC is important in the selection of systemic therapy.
- New agent/platinum combinations have generated a plateau in overall response rate (≈ 25%–35%), time to progression (4–6 mo), median survival (8–10 mo), 1-year survival rate (30%–40%), and 2-year survival rate (10%–15%) in fit patients.
- Unfit patients of any age (performance status 3–4) do not benefit from cytotoxic treatment, except erlotinib, afatinib, or gefitinib for *EGFR* mutation-positive and crizotinib for *ALK*-positive tumors of nonsquamous NSCLC or NSCLC NOS.

First-line Therapy

- There is superior efficacy and reduced toxicity for cisplatin/pemetrexed in patients with nonsquamous histology, in comparison to cisplatin/gemcitabine.
- There is superior efficacy for cisplatin/gemcitabine in patients with squamous histology, in comparison to cisplatin/pemetrexed.
- Two drug regimens are preferred; a third cytotoxic drug increases response rate but not survival. Single-agent therapy may be appropriate in select patients.
- Response assessment after 1–2 cycles, then every 2–4 cycles.

Maintenance Therapy

Continuation maintenance refers to the use of at least one of the agents given in first line, beyond 4–6 cycles, in the absence of disease progression. Switch maintenance refers to the initiation of a different agent, not included as part of the first-line regimen, in the absence of disease progression, after 4–6 cycles of initial therapy.

Subsequent Therapy

- In patients who have experienced disease progression either during or after first-line therapy, the following are established second-line agents.
  - Nivolumab improves survival when compared with docetaxel.
  - Pembrolizumab improves overall survival in PD-L1 positive tumors when compared with docetaxel.
  - Docetaxel is superior to vinorelbine or ifosfamide.
  - Pemetrexed is considered equivalent to docetaxel with less toxicity in patients with adenocarcinoma and large cell carcinoma.
  - Ramucirumab + docetaxel improves survival when compared to docetaxel alone.
  - Erlotinib is superior to best supportive care.

NSCL-F (2 von 4)

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (2 of 4)†

First-line Systemic Therapy Options

Adenocarcinoma, Large cell, NSCLC NOS (PS 0-1)

- Bevacizumab/carboplatin/paclitaxel (category 1)[1]
- Bevacizumab/carboplatin/pemetrexed[2]
- Bevacizumab/cisplatin/pemetrexed[3]
- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel (category 1)[4]
- Carboplatin/docetaxel (category 1)[5]
- Carboplatin/etoposide (category 1)[6,7]
- Carboplatin/gemcitabine (category 1)[8]
- Carboplatin/paclitaxel (category 1)[9]
- Carboplatin/pemetrexed (category 1)[10]
- Carboplatin/vinorelbine (category 1)[11]
- Cisplatin/docetaxel (category 1)[5]
- Cisplatin/etoposide (category 1)[12]
- Cisplatin/gemcitabine (category 1)[9,13]
- Cisplatin/paclitaxel (category 1)[14]
- Cisplatin/pemetrexed (category 1)[13]
- Cisplatin/vinorelbine (category 1)[5,9,15]
- Gemcitabine/docetaxel (category 1)[16]
- Gemcitabine/vinorelbine (category 1)[17]

Adenocarcinoma, Large cell, NSCLC NOS (PS 2)

- Albumin-bound paclitaxel[18]
- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel[19,20]
- Carboplatin/docetaxel[5]
- Carboplatin/etoposide[6,7]
- Carboplatin/gemcitabine[8]
- Carboplatin/paclitaxel[9]
- Carboplatin/pemetrexed[10]
- Carboplatin/vinorelbine
- Docetaxel[21,22]
- Etoposide[23]
- Gemcitabine[24-26]
- Gemcitabine/docetaxel[16]
- Gemcitabine/vinorelbine[17]
- Irinotecan[27,28]
- Paclitaxel[29-31]
- Pemetrexed[32]
- Vinorelbine[21]

†Albumin-bound paclitaxel may be substituted for either paclitaxel or docetaxel in patients who have experienced hypersensitivity reactions after receiving paclitaxel or docetaxel despite premedication, or for patients where the standard premedications (ie, dexamethasone, H2 blockers, H1 blockers) are contraindicated.

NSCL-F (3 von 4)

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (3 of 4)†

First-line Systemic Therapy Options

Squamous cell carcinoma (PS 0-1)

- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel (category 1)[4]
- Carboplatin/docetaxel (category 1)[5]
- Carboplatin/etoposide (category 1)[6,7]
- Carboplatin/gemcitabine (category 1)[8]
- Carboplatin/paclitaxel (category 1)[9]
- Carboplatin/vinorelbine (category 1)[11]
- Cisplatin/docetaxel (category 1)[5]
- Cisplatin/etoposide (category 1)[12]
- Cisplatin/gemcitabine (category 1)[9,13]
- Cisplatin/gemcitabine/necitumumab (category 3)[33]
- Cisplatin/paclitaxel (category 1)[14]
- Cisplatin/vinorelbine (category 1)[5,9,15]
- Gemcitabine/docetaxel (category 1)[16]
- Gemcitabine/vinorelbine (category 1)[17]

Squamous cell carcinoma (PS 2)

- Albumin-bound paclitaxel[18]
- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel[19-20]
- Carboplatin/docetaxel[5]
- Carboplatin/etoposide[6,7]
- Carboplatin/gemcitabine[8]
- Carboplatin/paclitaxel[9]
- Carboplatin/vinorelbine
- Cisplatin/gemcitabine/necitumumab (category 3)[33]
- Docetaxel[21-22]
- Etoposide[23]
- Gemcitabine[24-26]
- Gemcitabine/docetaxel[16]
- Gemcitabine/vinorelbine[17]
- Irinotecan[27-28]
- Paclitaxel[29-31]
- Vinorelbine[21]

†Albumin-bound paclitaxel may be substituted for either paclitaxel or docetaxel in patients who have experienced hypersensitivity reactions after receiving paclitaxel or docetaxel despite premedication, or for patients where the standard premedications (ie, dexamethasone, H2 blockers, H1 blockers) are contraindicated.

NSCL-F (4 von 4)

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (4 of 4)

[1]Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2006;355:2542-2550.
[2]Patel JD, Socinski MA, Garon EB, et al. Pointbreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2013;31:4349-4357.
[3]Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeywr A, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer: AVAPERL. J Clin Oncol 2013;31:3004-3011.
[4]Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: final results of a phase III trial. J Clin Oncol 2012:30:2055-2062.
[5]Fossella F, Periera JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. J Clin Oncol 2003;21(16):3016-3024.
[6]Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H, et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. J Clin Oncol 1990;8:1556-1562.
[7]Frasci G, Comella P, Panza N, eta l. Carboplatin-oral etoposide personalized dosing in elderly non-small cell lung cancer patients. Gruppo Oncologico Cooperativo Sud-Italia. Eur J Cancer 1998;34:1710-1714.
[8]Danson S, Middleton MR, O'Byrne KJ, et al. Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine, and ciplatin in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. Cancer 2003;98:542-553.
[9]Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. Ann Oncol 2007;18:317-323.
[10]Scagliotti GV, Kortsik C, Dark GG, et al. Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial. Clin Cancer Res 2005;11:690-696.
[11]Riedel RF, Andrews C, Garst J, et al. A phase II trial of carboplatin/vinorelbine with pegfilgrastim support for the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2007;2:520-526.
[12]Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1999;17:12-18.
[13]Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage NSCLC. J Clin Oncol 2008;26:3543-3551.
[14]Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2002;346:92-98.
[15]Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group trial. J Clin Oncol 2001;19:3210-3218.
[16]Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. Ann Oncol 2005;16:602-610.
[17]Tan EH, Szczesna A, Krzakowski M, et al. Randomized study of vinorelbine--gemcitabine versus vinorelbine--carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2005;49:233-240.
[18]Green M, Manikhas G, Orlov S, et al. Abraxane®, a novel Cremophor® -free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2006;17:1263-1268.
[19]Rizvi N, Riely G, Azzoli, C, et al. Phase I/II Trial of Weekly Intravenous 130-nm Albumin-Bound Paclitaxel As Initial Chemotherapy in Patients With Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2008;26:639-643.
[20]Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: final results of a phase III trial. J Clin Oncol 2012:30:2055-2062.
[21]Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 2000;18:2354-2362.
[22]Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immmediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27:591-598.
[23]Waits TM, Johnson DH, Hainsworth JD, et al. Prolonged administration of oral etoposide in non-small cell lung cancer: a phase II trial. J Clin Oncol 1992;292-296.
[24]Zatloukal P, Kanitz E, Magyar P, et al Gemcitabine in locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: the Central European phase II study. Lung Cancer 1998;22:243-250.
[25]Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, et al. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study group. J Clin Oncol 2005;23:8380-8288.
[26]Perol M, Chouaid C, Perol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small celll lung cancer. J Clin Oncol 2012;30:3516-3524.
[27]Georgoulias V, Kouroussis C, Agelidou A, et al. Irinotecan plus gemcitabine vs irinotecan for the second-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer pretreated with docetaxel and cisplatin: a multicentre, randomised, phase II study. Br J Cancer 2004;91:482-488.
[28]Fukuoka M, Niitani H, Suzuki A, et al. A phase II study of CPT-11, a new derivative of camptothecin, for previously untreated non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1992;10:16-20.
[29]Lilenbaum RC, Herndon JE, List MA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). J Clin Oncol 2005;23:190-196.
[30]Ceresoli GL, Gregorc V, Cordio S, et al. Phase II study of weekly paclitaxel as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2004;44:231-239.
[31]Yasuda K, Igishi T, Kawasaki Y, et al. Phase II study of weekly paclitaxel in patients with non-small cell lung cancer who have failed previous treatments. Oncology 2004;66:347-352.
[32]Hanna NH, Sheperd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III study of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22:1589-1597.
[33]Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:763-774.

NSCL-H

EMERGING TARGETED AGENTS FOR PATIENTS WITH GENETIC ALTERATIONS

Genetic Alteration (ie, Driver event)	Available Targeted Agents with Activity Against Driver Event in Lung Cancer
BRAF* V600E mutation	**vemurafenib[1,2]** **dabrafenib[2,3]** **dabrafenib + trametinib[4]**
High-level *MET* amplification or MET exon 14 skipping mutation	**crizotinib[5,6,7,8]**
***RET* rearrangements**	**cabozantinib[9,10]**
***ROS1* rearrangements**	**crizotinib[11]**
***HER2* mutations**	**trastuzumab[12] (category 2B)** **afatinib[13] (category 2B)**

*Non-V600E mutations have variable kinase activity and response to these agents.

[1]Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. N Engl J Med 2015;373:726-736.
[2]Gautschi O, Milia J, Cabarrou B, et al. Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort. J Thorac Oncol 2015;10:1451-1457.
[3]Planchard D, Mazieres J, Riely GJ, et al. Interim results of phase II study BRF113928 of dabrafenib in BRAF V600E mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients [abstract]. J Clin Oncol 2013;31(Suppl 15): Abstract 8009.
[4]Planchard D, Groen HJM, Min Kim T, et al. Interim results of a phase II study of the BRAF inhibitor dabrafenib in combination with the MEK inhibitor trametinib in patients with BRAF V600E mutated metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2015;33: Abstract 8006.
[5]Ou SH, Kwak EL, Siwak-Tapp C, et al. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. J Thorac Oncol 2011;6:942-946.
[6]Camidge RD, Ou S-HI, Shapiro G, et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2014;32(Suppl 5): Abstract 8001.
[7]Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. Cancer Discov 2015;5:850-859.
[8]Paik PK, Drilon A, Fan PD, et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. Cancer Discov 2015;5:842-849.
[9]Drilon A, Wang L, Hasanovic A, et al. Response to cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. Cancer Discov 2013; 3:630-635.
[10]Drilon AE, Sima CS, Somwar R, et al. Phase II study of cabozantinib for patients with advanced RET-rearranged lung cancers. J Clin Oncol 2015;33: Abstract 8007.
[11]Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. Crizotinib in *ROS1*-rearranged non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2014;371:1963-1971.
[12]Cappuzzo F, Bemis L, Varella-Garcia M. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006;354:2619-2621.
[13]Mazieres J, Peters S, Lepage B, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. J Clin Oncol 2013;31:1997-2003.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2012 [35]. Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer (TA258)	1 Guidance 1.1 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: • they test positive for the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFRTK) mutation and • the manufacturer provides erlotinib at the discounted price agreed under the patient access scheme (as revised in 2012). NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE GUIDANCE EXECUTIVE (GE) Review of: TA258; Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer, … <u>Final recommendation post consultation</u> TA192 and TA258 should be flagged for further consideration of a review when the results of the LUX Lung 7 trial are available, currently anticipated to be in 2015.
National Institute for Health and Care Excellence, 2014 [33]. Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (TA310**)**	1 Guidance 1.1 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: • 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.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 05.12.2016

#	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
3	tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or sarcoma* or cancer*:ti,ab,kw
4	advanced:ti,ab,kw or metastat*:ti,ab,kw or metastas*:ti,ab,kw or recurren*:ti,ab,kw or relaps*:ti,ab,kw
5	#2 and #3 and #4
6	nsclc*:ti,ab,kw
7	#1 or #5 or #6
8	#7 from 2011 to 2016

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 05.12.2016

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH]
2	(((non[Title/Abstract]) AND small[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	#1 OR #4
6	(#5) AND ((((advanced[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract])
7	(#6) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
8	(((#7) AND ("2011/12/01"[PDAT] : "2016/12/05"[PDAT])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) AND ((((((drug*[Title/Abstract]) OR (drug therap*)[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 05.12.2016

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH]
2	(((non[Title/Abstract]) AND small[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	#1 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract])
7	(((#6) AND ("2011/12/01"[PDAT] : "2016/12/05"[PDAT])) NOT ((comment[Publication Type]) OR letter[Publication Type])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))

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 [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS); 2012. [Zugriff: 07.01.2017]. (Clinical practice guideline; Band LU-003). URL: http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu003-nlscs-stage3.pdf.

3. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Non-small cell lung cancer stage IV [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS); 2013. [Zugriff: 07.01.2017]. (Clinical practice guideline; Band LU-004, vers. 06). URL: http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf.

4. **Australian Government Cancer Council Australia.** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer [online]. 04.2015. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2015. [Zugriff: 07.01.2017]. URL: http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations&printable=yes.

5. **Bria E, Milella M, Cuppone F, Novello S, Ceribelli A, Vaccaro V, et al.** 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):2277-2285.

6. **Brown T, Pilkington G, Boland A, Oyee J, Tudur Smith C, Dundar Y, et al.** Clinical effectiveness of first-line chemoradiation for adult patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. Health Technol Assess 2013;17(6):1-99.

7. **Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, Fojo T.** Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. Oncologist 2015;20(4):400-410.

8. **Cancer Care Ontario (CCO).** The Role of Photodynamic Therapy (PDT) in Patients with Non-small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO),; 2013. [Zugriff: 07.01.2017]. (Evidence-based Series; Band 7-15, Vers. 2). URL: https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=14188

9. **Cui J, Cai X, Zhu M, Liu T, Zhao N.** The efficacy of bevacizumab compared with other targeted drugs for patients with advanced NSCLC: a meta-analysis from 30 randomized controlled clinical trials. PLoS One 2013;8(4):e62038.

10. **de Castria TB, da SEM, Gois AF, Riera R.** Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2013(8):Cd009256. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009256.pub2/abstract.

11. **Ellis PM, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, Ung YC, Group LDS.** Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa), Erlotinib (Tarceva),

Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline [online]. 7-9, Vers. 2. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO),; 2014. [Zugriff: 06.01.2017]. (Evidence-Based Series. URL: https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34353.

12. **Ellis PM, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, Ung YC.** Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review. Curr Oncol 2015;22(3):e183-215.

13. **Ellis PM, Vella ET, Ung YT, and the Lung Cancer Disease Site Group.** Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 11.2016. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO),; 2016. [Zugriff: 06.12.2016]. (Evidence-Based Series; Band 7-10, Vers. 3). URL: https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077.

14. **Gao H, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H, et al.** Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of randomized trials. Anticancer Drugs 2011;22(9):842-852.

15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use, Teil A, Ziffer III: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie, Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers vom 17. Juli 2014. Berlin (GER): G-BA 2014.

16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) vom 16.06.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 06.12.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2621/2016-06-16_AM-Rl-XII_Crizotinib_nAWG_D-205.pdf.

17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib vom 15.09.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 06.12.2016]. URL: https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2700/.

18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib vom 5. November 2015 [online]. 2015. [Zugriff: 07.01.2017]. (Berlin (GER): G-BA. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2375/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163.pdf.

19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ceritinib vom 17.12.2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 06.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2414/2015-12-17_AM-RL-XII_Ceritinib_2015-07-01-D-171.pdf.

20. **Guetz GD, Landre T, Uzzan B, Chouahnia K, Nicolas P, Morere JF.** Is There a Survival Benefit of First-Line Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine-Kinase Inhibitor Monotherapy Versus Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer?: A Meta-Analysis. Target Oncol 2016;11(1):41-47.

21. **Haspinger ER, Agustoni F, Torri V, Gelsomino F, Platania M, Zilembo N, et al.** Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. Crit Rev Oncol Hematol 2015;94(2):213-227.

22. **Hong S, Tan M, Wang S, Luo S, Chen Y, Zhang L.** Efficacy and safety of angiogenesis inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol 2015;141(5):909-921.

23. **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):1005-1013.

24. **Lee JK, Hahn S, Kim DW, Suh KJ, Keam B, Kim TM, et al.** Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. JAMA 2014;311(14):1430-1437.

25. **Li M, Zhang Q, Fu P, Li P, Peng A, Zhang G, et al.** Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2012;7(5):e37229.

26. **Liang W, Wu X, Fang W, Zhao Y, Yang Y, Hu Z, et al.** 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.

27. **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.

28. **Luo L, Hu Q, Jiang JX, Yang X, Dinglin XX, Lin X, et al.** Comparing single-agent with doublet chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with performance status 2: a meta-analysis. Asia Pac J Clin Oncol 2015;11(3):253-261.

29. **Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Jr., Brahmer JR, et al.** Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2015;33(30):3488-3515.

30. **Mörth C, Valachis A.** Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies. Lung Cancer 2014;84(3):209-214.

31. **National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer. The diagnosis and treatment of lung cancer

[online]. London (UK): NICE; 2011. [Zugriff: 07.01.2017]. (Clinical Guideline; Band 121). URL: http://guidance.nice.org.uk/CG121.

32. **National Comprehensive Cancer Network.** Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Version 3.2017 — November 16, 2016. Fort Washington (USA): NCCN; 2017. [Zugriff: 06.01.2017]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

33. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2014. [Zugriff: 07.01.2017]. (NICE technology appraisal guidance Band 310). URL: http://www.nice.org.uk/guidance/ta310

34. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** The diagnosis and treatment of lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2011. [Zugriff: 07.01.2017]. (Clinical Guidelines; Band 121). URL: http://www.nice.org.uk/guidance/cg121.

35. **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 [online]. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 07.01.2017]. (NICE technology appraisal guidance Band 258). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ta258.

36. **Normando SR, Cruz FM, Del Giglio A.** Cumulative meta-analysis of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors as first-line therapy in metastatic non-small-cell lung cancer. Anticancer Drugs 2015;26(9):995-1003.

37. **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.

38. **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):107-114.

39. **Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R.** A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Thorax 2015;70(4):359-367.

40. **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):477-485.

41. **Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al.** Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143(5 Suppl):e314S-e340S.

42. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of lung cancer. A national clinical guideline [online]. 02.2014. Edinburgh (GBR): SIGN; 2014. [Zugriff: 07.01.2017]. (SIGN publication; Band 137). URL: http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf.

43. **Sheng J, Yang Y, Ma Y, Yang B, Zhang Y, Kang S, et al.** The efficacy of combining antiangiogenic agents with chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer who failed first-line chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015;10(6):e0127306.

44. **Sheng J, Yang YP, Yang BJ, Zhao YY, Ma YX, Hong SD, et al.** Efficacy of Addition of Antiangiogenic Agents to Taxanes-Containing Chemotherapy in Advanced Nonsmall-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis and Systemic Review. Medicine (Baltimore) 2015;94(31):e1282.

45. **Sheng Z, Zhang Y.** EGFR-TKIs combined with chemotherapy versus EGFR-TKIs single agent as first-line treatment for molecularly selected patients with non-small cell lung cancer. Med Oncol 2015;32(1):420.

46. **Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, Sequist LV, Ireland B, et al.** Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143(5 Suppl):e341S-e368S.

47. **Soria JC, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al.** Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2013;24(1):20-30.

48. **Sun L, Ma JT, Zhang SL, Zou HW, Han CB.** Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Med Oncol 2015;32(2):473.

49. **Wang F, Wang LD, Li B, Sheng ZX.** Gefitinib compared with systemic chemotherapy as first-line treatment for chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2012;24(6):396-401.

50. **Wauters I, Robays J, Verleye L, Holdt Henningsen K, Hulstaert F, Berghmans T, et al.** Non-small cell and small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up [online]. Brüssel (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre; 2013. [Zugriff: 07.01.2017]. (KCE Report; Band 206). URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_206_lung_cancer.pdf.

51. **Xiao HQ, Tian RH, Zhang ZH, Du KQ, Ni YM.** Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Onco Targets Ther 2016;9:1471-1476.

52. **Xu CA, Chang ZY, Wang XJ, Qi HY.** Doublets versus single-agent therapy as first-line therapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer? A systematic review of randomised controlled trials. Int J Clin Pract 2013;67(11):1118-1127.

53. **Yan H, Li H, Li Q, Zhao P, Wang W, Cao B.** The Efficacy of Synchronous Combination of Chemotherapy and EGFR TKIs for the First-Line Treatment of NSCLC: A Systematic Analysis. PLoS One 2015;10(8):e0135829.

54. **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;69(5):1265-1275.

55. **Zhang L, Cao F, Wang Y, Wang S, Zhong D.** Antiangiogenic agents combined with chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: overall and histology subgroup-specific meta-analysis. Oncol Res Treat 2014;37(12):710-718.

56. **Zhang TT, Wang RM, Yang Z, Chen GB.** Dual inhibiting EGFR and VEGF pathways versus EGFR-TKIs alone in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Transl Oncol 2016;18(6):576-581.

57. **Zhou H, Zeng C, Wang LY, Xie H, Zhou J, Diao P, et al.** Chemotherapy with or without gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 6,844 patients. Chin Med J (Engl) 2013;126(17):3348-3355.

58. **Zhou JG, Tian X, Wang X, Tian JH, Wang Y, Wang F, et al.** Treatment on advanced NSCLC: platinum-based chemotherapy plus erlotinib or platinum-based chemotherapy alone? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Med Oncol 2015;32(2):471.

Anlage

Studiencharakteristika der Primärstudien in *Petrelli et al., 2012*

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%)	93,8%	73,7%/30,7% RR 2.4 (p< 0.001)	10.8/5.4 HR 0.3 (p<0,001)	30.5/23.6 HR N.A. (p=0.31)
Douillard JY–2010 (23)	INTEREST 1466 88,4%/60,5	56,6%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Docetaxel 75 mg/m^2 BSA (2nd 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 (n=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 0.83 (p=0.6810)
Tsao MS–2005 (26)	BR.21 731 66%/61	50%	A: Erlotinib 150 mg/day B: Placebo	7,4%	177	40 (22,6%)	80%	N.A.	N.A.	mo N.A. HR 0.77 (p=0.54)
Bell DW–2005 (27)	INTACT 1 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 1692 66,5%/61,8	45%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Placebo (pretreated)	3%	215	26 (12%)	82%	37.5%/0% RR N.A.	10.8/3.8 HR N.A.	N.A.
Maruyama R–2008 (46) Kris MG–2009 (31)	V 15-32 490 95,7%/56% <64y	77,7%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Docetaxel 60 mg/m^2 BSA (2nd 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

Ref.: reference; n°=number; Pts=patients; PS=performance status; ADK=adenocarcinoma; TKIs=tyrosine kinase inhibitors; EGFR=epidermal growth factor receptor; mut=mutatated; RR= risk ratio; PFS=progression free survival; OS=overall survival; mo=months; N.A.=data not available; CBDCA=carboplatin; CDDP=cisplatin; GEM=gemcitabine.

Brown T, et al. 2013 [6].

TABLE 8 Quality assessment

Reference ID	Randomisation			Baseline comparability		Eligibility criteria specified	Co-interventions identified[b]	Blinding				Withdrawals		ITT	Other outcomes
	Truly random	Allocation concealment	Number stated	Presented	Achieved[a]			Assessors	Administration	Participants	Procedure assessed	> 80% in final analysis	Reasons stated		
Jeremic 2001[63]	NS	NS	✓	✓✗	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✗	✗
Komaki 2002[50]	NS	✓	✓	✓	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✗	✗
Schild 2002[62]	NS	NS	✓	✓	✓	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✗	✗
Vokes 2002[47]	NS	✓	✓	✓	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✗	✗
Zatloukal 2004[51]	NS	✗	✓	✓	✓	✓	NS	✗	✗	✗	NA	✓	✓	✓	✗
Belani 2005[52]	NS	NS	✓	✓	✓✗	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✗	✗
Fournel 2005[49]	NS	✓	✓	✓✗	✓✗	✓	NS	✗	✗	✗	NA	✓	✓	✗	✗
Reinfuss 2005[46]	✓	NS	✓	✓	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✗	✗
Dasgupta 2006[56]	NS	NS	✓	✓	NS	✓	✓✗	NS	NS	NS	NS	✓	NA	✗[c]	✗
Gouda 2006[59]	NS	NS	✓	✓	✓	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	NA	✓	✗

Reference ID	Randomisation			Baseline comparability		Eligibility criteria specified	Co-interventions identified[b]	Blinding				Withdrawals		ITT	Other outcomes
	Truly random	Allocation concealment	Number stated	Presented	Achieved[a]			Assessors	Administration	Participants	Procedure assessed	> 80% in final analysis	Reasons stated		
Belderbos 2007[54]	NS	NS	✓	✓	✓✗	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✓	✓
Vokes 2007[48]	NS	✓	✓	✓✗	✓✗	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✓	✗
Liu 2008[53]	NS	NS	✓	✓	✓✗	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✗	✗
Socinski 2008[55]	NS	NS	✓	✓	✓✗	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✗	✗
Berghmans 2009[45]	✓	✓	✓	✓	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✗	✗
Crvenkova 2009[57]	NS	NS	✓	✓✗	✓	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✗	NS	✗
Nyman 2009[58]	NS	NS	✓	✓	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✗	✗	✓
Zhu 2009[60]	NS	NS	NS	✓✗	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NA	NS	✗
Movsas 2010[61]	NS	NS	✓	✓	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✓	✗

✓, item adequately addressed; ✗, item not adequately addressed; ✓✗, item partially addressed; NA, not applicable; NS, not stated.

a When no *p*-values are reported the trial was assessed as NS.

b This is second-line CTX and/or palliative RT.

c Although trial intended to exclude non-completers from analysis all patients completed treatment.

Table 3-2. Modifications to ASCO's recommendations (Ellis PM, et al. 2016 [13]).

Clinical questions	ASCO recommendations	Modifications	Modification rationale	Implementation considerations
A2: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with non-SCC (NSCC), negative or unknown *EGFR*-sensitizing mutation and *ALK* gene rearrangement status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?	**Recommendation A2** For patients who have the characteristics described in Clinical Question A2 and who have non-squamous histology, the following options are acceptable: ● Cisplatin-based combinations ● Cisplatin plus docetaxel ● Cisplatin plus paclitaxel ● Cisplatin plus pemetrexed ● Cisplatin plus vinorelbine ● Carboplatin-based combinations ● Carboplatin plus albumin-bound (nab)–paclitaxel ● Carboplatin plus	Add another option: Cisplatin or carboplatin in combination with gemcitabine	The evidence for platinum-based chemotherapy plus gemcitabine that was included in ASCO's review was conflicting [1]. Scagliotti et al. [6] found inferior efficacy with cisplatin plus gemcitabine compared with cisplatin plus pemetrexed for patients with NSCC and Gronberg et al. [7] found no difference in efficacy	Nonplatinum doublets will be a funding gap for Ontario.

Quellen:

1. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2015.
6. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26(21):3543-51.
7. Gronberg BH, Bremnes RM, Flotten O, Amundsen T, Brunsvig PF, Hjelde HH, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009;27(19):3217-24.

Clinical questions	ASCO recommendations	Modifications	Modification rationale	Implementation considerations
A2.a: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with negative or unknown *EGFR*/*ALK* status, NSCC, and no contraindications to bevacizumab?	**Recommendation A2.a.1** For patients receiving carboplatin plus paclitaxel, the Update Committee recommends the addition of bevacizumab 15 mg/kg once every 3 weeks, except for patients with SCC histologic type, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, Eastern Cooperative Oncology Group PS > 1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression.	Reword: For patients receiving carboplatin plus paclitaxel, the addition of bevacizumab 15 mg/kg once every 3 weeks is recommended, except for patients with SCC histologic type, clinically significant hemoptysis, a *known bleeding disorder,* inadequate organ function, Eastern Cooperative Oncology Group PS > 1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. *Caution should be exercised in patients with brain metastases.* Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression. *An alternative treatment strategy for patients who are eligible for carboplatin, paclitaxel and bevacizumab would include cisplatin or carboplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed.* Qualifying statement: An alternative treatment strategy for patients who are eligible for carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab would include cisplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed.	The addition of any known bleeding disorder as a contraindication was added since patients with hemorrhagic disorders were excluded [8]. Furthermore, low-quality data from one study suggested that bevacizumab may be effective in patients with brain metastases [9]; therefore, caution was recommended when prescribing bevacizumab to patients with brain metastases. A more recent trial published after the search cut-off date of the ASCO review, found that carboplatin plus paclitaxel and bevacizumab and maintenance bevacizuamb compared with carboplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed had similar PFS and grade IV toxicity [10].	There is no funding for bevacizumab in Ontario.

Clinical questions	ASCO recommendations	Modifications	Modification rationale	Implementation considerations
Quellen: 8. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006;355(24):2542-50. 9. De Braganca KC, Janjigian YY, Azzoli CG, Kris MG, Pietanza MC, Nolan CP, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in active brain metastases from non-small cell lung cancer. J Neurooncol. 2010;100(3):443-7. 10. Zinner RG, Obasaju CK, Spigel DR, Weaver RW, Beck JT, Waterhouse DM, et al. PRONOUNCE: randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients ith advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2015;10(1):134-42.				

Abbreviations: ASCO, American Society of Clinical Oncology; CI, confidence interval; EGFR, epidermal growth factor receptor; NSCC, non-squamous cell carcinoma; NSCLC, non-small cell lung cancer; PEBC, Program in Evidence-Based Care; PFS, progression-free survival; PS, performance status; SCC, squamous cell carcinoma; TKI, tyrosine kinase inhibitors

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2016-B-204 Dabrafenib / Trametinib

Auftrag von:	Abt. AM
bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	05.01.2017

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

Systematische Recherche: 10

Indikation für die Recherche: 2

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse 13

Cochrane Reviews 17

Systematische Reviews 19

Leitlinien 82

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren 108

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 111

Literatur 113

Anhang 118

Indikation für die Recherche:

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

Gemeinsamer Bundesausschuss

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Dabrafenib / Trametinib [zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms]	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	*Strahlentherapie*
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	**Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:** • Nintedanib: Beschluss vom 18. Juni 2015 • Afatinib (Neubewertung nach Fristablauf): Beschluss vom 5. November 2015 • Ceritinib: Beschluss vom 17. Dezember 2015 • Nivolumab: Beschluss vom 4. Februar 2016 • Crizotinib (neues AWG): Beschluss vom 16. Juni 2016 • Ramucirumab (neues AWG): Beschluss vom 1. September 2016 • Necitumumab: Beschluss vom 15. September 2016 • Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016 • Nivolumab (neues AWG): Beschluss vom 20. Oktober 2016 • Afatinib (neues AWG): Beschluss vom 20. Oktober 2016 • Crizotinib: Beschluss vom 15. Dezember 2016 • Pembrolizumab: Beschluss vom 2. Februar 2017 **Richtlinien:** Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 8. Juni 2016): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Dabrafenib / Trametinib [zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms]	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
	Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind: • Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dabrafenib / Trametinib L01XE23 / L01XE25 (Mekinist® / Tafinlar®)	<u>Geplantes Anwendungsgebiet 1:</u> Dabrafenib ist angezeigt in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit einer BRAF-V600-Mutation, die mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind. <u>Geplantes Anwendungsgebiet 2:</u> Dabrafenib ist angezeigt in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit einer BRAF-V600-Mutation.
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 nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden. (Cisplatin Teva® 1 mg / ml Konzentrat; Mai 2016)
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. Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. (Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat; Februar 2016)
Etoposid L01CB01 (generisch)	Etoposid ist in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Behandlung folgender bösartiger Neubildungen angezeigt: Palliative Therapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (Etopophos® 100 mg/1000 mg; September 2015)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Gemcitabin L01BC05 (generisch)	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden. (Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Konzentrat; März 2015)
Ifosfamid L01AA06 (Holoxan®)	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren. (Holoxan®; Januar 2015)
Mitomycin L01DC03 (generisch)	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 […]. (Mitomycin Teva® 1 mg/ml; Februar 2016)
Paclitaxel L01CD01 (generisch)	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen. (Paclitaxel-GRY® 6 mg/ml Konzentrat; März 2016)
Paclitaxel Nanopartikel L01CD01 Abraxane®	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist. (Abraxane® 5 mg/ml; November 2016)
Pemetrexed L01BA04 (Alimta®)	Alimta ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. Alimta in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. Alimta in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. (Alimta®; Februar 2016)
Vindesin L01CA03 (Eldesine®)	Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV). (Eldesine®; Januar 2014)
Vinorelbin	Behandlung:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
L01CA04 (generisch)	des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4). (Vinorelbin onkovis 10 mg/ml Konzentrat; Juli 2014)
Proteinkinase-Inhibitoren:	
Afatinib L01XE13 (Giotrif®)	GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, non-small cell lung cancer) mit aktivierenden EGFR-Mutationen; lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet (siehe Abschnitt 5.1). (Giotrif®; November 2016)
Erlotinib L01XE03 (Tarceva®)	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC): Tarceva ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. Tarceva ist auch für eine Wechsel-Erhaltungstherapie (switch maintenance treatment) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und unverändertem Krankheitszustand nach *First-Line*-Chemotherapie angezeigt. Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden (siehe Abschnitt 5.1). (Tarceva®; November 2016)
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 (siehe Abschnitt 4.4). (Iressa® 250 mg; September 2016)
Osimertinib L01XE35 (Tagrisso®)	TAGRISSO ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR). (Tagrisso®; November 2016)
Ceritinib L01XE28 (Zykadia®)	Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden. (Zykadia®; September 2016)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Crizotinib L01XE16 (Xalkori®)	Xalkori wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). Xalkori wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). Xalkori wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). (Xalkori®; November 2016)
Nintedanib L01XE31 (Vargatef®)	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. (Vargatef®; November 2016)
Antikörper:	
Bevacizumab L01XC07 (Avastin®)	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren, angewendet. (Avastin®; September 2016)
Necitumumab L01XC22 (Portrazza®)	Portrazza ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben. (Portrazza®; November 2016)
Nivolumab L01XC17 (Opdivo®)	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) Opdivo ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. (Opdivo®; November 2016)
Pembrolizumab L01XC18 (Keytruda®)	Keytruda ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Keytruda bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben. (Keytruda®; August 2016)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Ramucirumab L01XC21 Cyramza®	Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. (Cyramza®; Januar 2016)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation *nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 04.01.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.
Die Recherche ergab 1368 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 65 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

ACCP	American College of Chest Physicians
AE	unerwünschte Ereignisse (adverse events)
AIOT	Italian Associatlon of Thoracic Oncology
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AM	Arzneimittel
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best supportive care
CCO	Cancer Care Ontario
CECOG	Central European Cooperative Oncology Group
CI	Konfidenzintervall
CIS	Cisplatin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DOC	Docetaxel
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-L	Functional assessment of cancer-lung (questionnaire)
FEM	Fixed effects model
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEF/GFT	Gefintinib
GEM	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
GP	Gemcitabin + Cisplatin
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	hazard ratio
ILD	interstitial lung disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	keine Angabe
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LoE	Level of Evidence
M+	mutation positive (EGFR)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	non-small cell lung cancer (nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom)
OR	Odds ratio
ORR	Gesamtansprechen (overall response)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PAX	Paclitaxel
PEM	Pemetrexed
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PLAT	Platinhaltige Chemotherapeutika
PR	Partial response
PS	Performance status
QOL/ QoL	Quality of life

RCT	randomized controlled trial
RR	risk ratio
SACT	systemic anticancer therapy
SR	Systematisches Review
TA	Technology Assessment
TAX	Docetaxel
TKI	Tyrosinkinsaseinhibitor
TOI	Trial outcome index
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
UICC	Union for International Cancer Control
VEGF	vascular endothelial growth factor
VNB	Vinorelbin
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
WT	wild type

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2016 [22]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V– Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) *Siehe auch:* **IQWiG, 2015 [32].** Nivolumab (neues Anwendungsgebiet)– Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V	**Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20.07.2015):** OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelli-gen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. 1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. 2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2016 [23]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib	**Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Februar 2016):** TAGRISSO ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR). Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor: Zweckmäßige Vergleichstherapie: a) eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie) oder gegebenenfalls Best-Supportive-Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie. b) für Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt: Best-Supportive-Care Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2015 [19]. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie	**Zugelassenes Anwendungsgebiet:** Nintedanib (Vargatef®) wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.

(AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nintedanib *Siehe auch*: **IQWiG, 2015 [31].** Nintedanib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag A15-01; Bericht vom 30.03.2015)	**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
G-BA, 2014 [16]. 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 Siehe auch: **IQWiG, 2014 [28].** Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag A13-41; Bericht vom 13.02.2014)	**Zugelassenes Anwendungsgebiet** Giotrif® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen. **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** 1) Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1: - Gefitinib oder Erlotinib *oder* - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens** gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed: a) Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen: Hinweis für einen geringeren Nutzen **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** 2) Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2: - Gefitinib oder Erlotinib *oder* - Gemcitabin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** 3) Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten: - Gefitinib oder Erlotinib **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2014 [15]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-	Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Juli 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. Juni 2014 (BAnz AT 09.09.2014 B2), wie folgt zu ändern: I. Die Ziffer III. der Anlage VI Teil A zur Arzneimittel-Richtlinie wird unter Nr. 1 Buchstabe j „Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers“ wie folgt

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	geändert: Im zweiten Absatz wird nach der Angabe „Stada Arzneimittel AG“ die Angabe „Sun Pharmaceuticals Germany GmbH“ eingefügt. II. Die Änderungen treten am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht. Eckpunkte der Entscheidung (Anmerkung: aus den Tragenden Gründen zum Beschluss) Die Firma Sun Pharmaceuticals Germany GmbH hat ... 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.
G-BA, 2015 [17]. 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 (Beschluss vom 05.11.2015) *Siehe auch:* **IQWiG, 2015 [29].** Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag A15-17, Bericht vom 13.08.2015)	**AWG:** GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven er-wachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen. **Zusatznutzen** von Afatnib gegenüber der zVT 1) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** – Gefitinib oder Erlotinib *oder* – Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus *oder* – Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed:** a) Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. 2) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** – Gefitinib oder Erlotinib *oder* – alternativ zu den unter 1) angegebenen platinbasierten Kombinationsbehandlungen: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

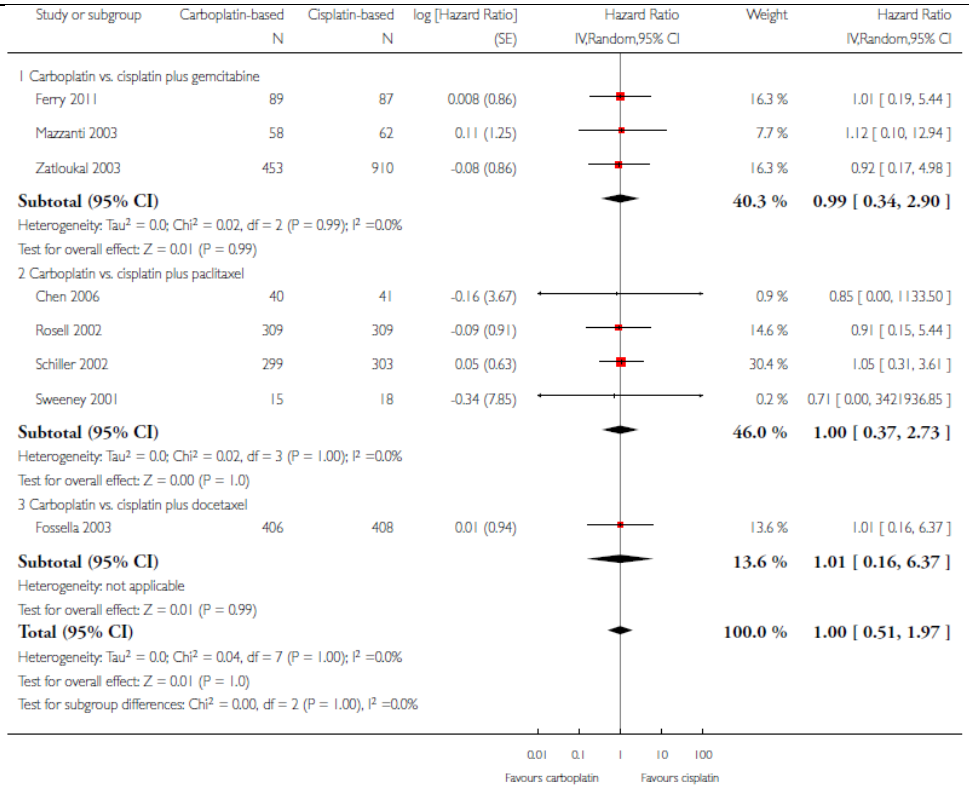
	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. 3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** – Gefitinib oder Erlotinib *oder* – Docetaxel oder Pemetrexed **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. **Studienergebnisse nach Endpunkten:** 1) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 Afatinib vs. Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (Studie Lux-Lung 3)[1]
G-BA, 2015 [18]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib *Siehe auch:* **IQWiG, 2015 [30].** Ceritinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag A15-24, Bericht vom 29.09.2015)	**Zugelassenes Anwendungsgebiet [laut Zulassung vom 6.05.2015]:** Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden. **Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie** 1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Docetaxel oder Pemetrexed **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. 2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Best-Supportive-Care **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2016 [20,21]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von	**Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23.10.2012):** XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (*non small cell lung cancer,* NSCLC). **Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie** a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Docetaxel oder Pemetrexed zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein).

Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet)	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed:** Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Best-Supportive-Care zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2016 [24]. 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 – Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet)	**Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25.01.2016):** „Ramucirumab (Cyramza®) ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie." **Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie** **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** • Docetaxel oder Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) *oder* • Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Afatinib, Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) *oder* • Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen, die noch nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Cochrane Reviews

de Castria TB, et al., 2013 [8]. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer	**1. Fragestellung** 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.
	2. Methodik ***Population:*** people with advanced NSCLC (first-line) ***Interventionen und Komparatoren:*** regimens with cisplatin or carboplatin in combination with a third-generation drug (i.e. docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine or irinotecan) • 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. We included trials comparing these compounds for any number of cycles or treatment schedules. ***Endpunkte*:** Primär: • 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):*** 10/5 017 ***Qualitätsbewertung der Studien:*** Risk of bias' tool created by The Cochrane Collaboration: mittlere bis gute Qualität (nur RCTs) ***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, I2 = 53%) and carboplatin caused more thrombocytopenia (RR 2.00; 95% CI 1.37 to 2.91, I2 = 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, I2 = 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, I2 = 0%) or renal toxicity (RR 0.52; 95% CI 0.19 to 1.45, I^2 = 3%). ***QoL*** Two trials performed a quality of life analysis; however, they used different methods of measurement so we could not perform a meta-analysis.

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

Systematische Reviews

Hong et al. 2015 [27]. Efficacy and safety of angiogenesis inhibitors in advanced non‐ small cell lung cancer: a systematic review and meta‐ analysis	1. **Fragestellung** to quantify the overall efficacy and safety of angiogenesis inhibitors in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).
	2. **Methodik** Population: patients with advanced NSCLC Intervention/Komparator: angiogenesis inhibitors with non-angiogenesis inhibitors Endpunkte: PFS, OS, ORR and DCR Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 33 trials included. These trials enrolled a total of 17,396 patients (angiogenesis inhibitors: 8,947; control: 8,449).

	Qualitätsbewertung der Studien: Quality assessment of the trials was performed using Jadad scores
	3. **Ergebnisdarstellung** **Table 3** Subgroup analyses according to drug class, treatment line and drug regimens of angiogenesis inhibitors for non-small cell lung cancer HR for PFS and OS. RR for ORR and DCR. Bold fonts indicate significant difference between the effects of angiogenesis inhibitors and non-angiogenesis inhibitors *RR* relative risk, *HR* hazard ratio, *LL* lower limit, *UL* upper limit, *PFS* progression-free survival, *OS* overall survival, *ORR* objective response rate, *DCR* disease control rate, *TKIs* tyrosine kinase inhibitors, *Abs* antibodies [a] Heterogeneity tests are available only when more than one studies are included
	4. **Fazit der Autoren**: *Angiogenesis inhibitors were superior to non-angiogenesis inhibitors in terms of ORR, DCR, PFS and OS in advanced NSCLC patients. The advantages of anti-angiogenesis therapy were mostly highlighted with antibody-based agents and in ≥second-line settings. Further studies are warranted to explore the predictive biomarkers to pick up those patients who may benefit from angiogenesis inhibition.*
Ma H et al., 2016 [36]. The Efficacy of Erlotinib Versus Conventional Chemotherapy for Advanced Nonsmall-Cell Lung Cancer	**1. Fragestellung** a meta-analysis to compare the efficacy of erlotinib and chemotherapy for advanced NSCLC.
	2. Methodik Population: all the patients who were diagnosed as advanced NSCLC using pathology and cytology tests were eligible for the systematic review. Intervention / Komparator: the intervention is erlotinib alone, the comparison is conventional chemotherapy regardless any regimens or cycles.

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

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

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2015

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14 studies which involved a total of 3559 participants, met the inclusion criteria and were thus included in the final analysis.

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration's tool / GRADE

3. Ergebnisdarstellung

Qualität der Studien: The overall methodological quality of the included trials was generally good and fair.

PFS

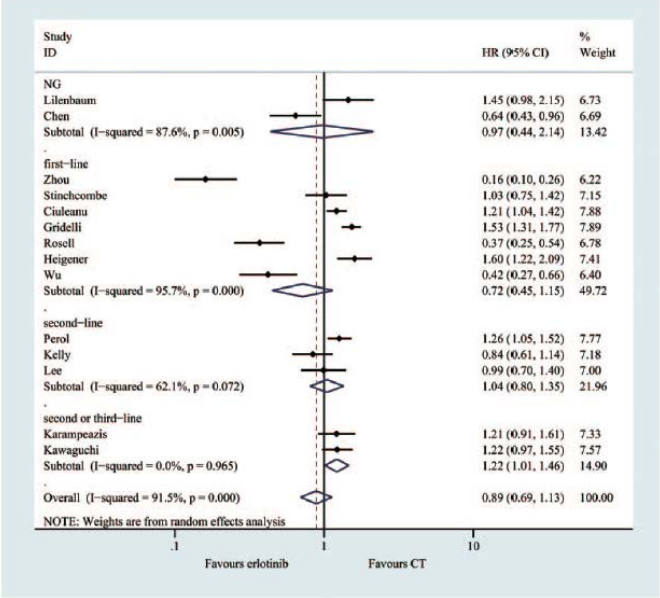
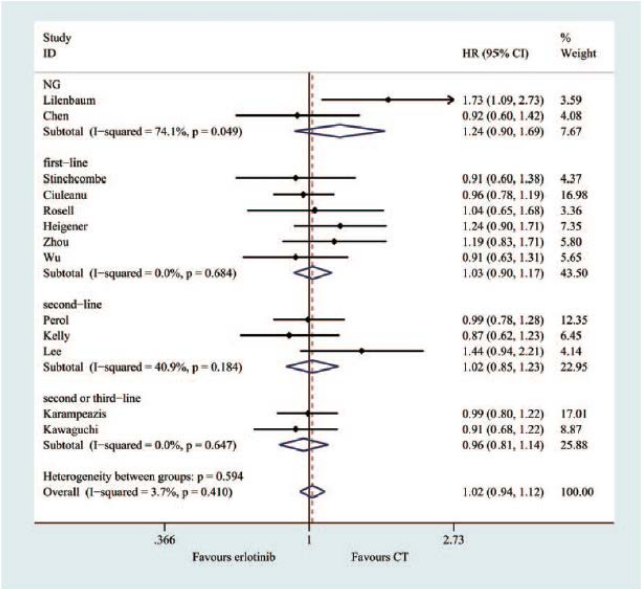


FIGURE 4. Meta-analysis results of the progression-free survival.



IGURE 5. Meta-analysis results of the overall survival.

	4. **Fazit der Autoren:** *In conclusion, the present systematic review and metaanalysis suggested that erlotinib did not improve the ORR, PFS, OS, or the 1-year survival rate for whole patients with or without EGFR mutation test. Nevertheless, the subgroup analysis revealed that erlotinib did not affect the OS regardless of EGFR mutation status, however, the agent prolonged PFS in subjects with EGFR mutation, but not in those without EGFR mutation. […]*
Sheng et al., 2015 [50]. Efficacy of Addition of Antiangiogenic Agents to Taxanes-Containing Chemotherapy in Advanced Nonsmall-Cell Lung Cancer	**1. Fragestellung** We summarized the current evidences from relevant phase II/III randomized controlled trials (RCTs) by performing this meta-analyses.
	2. Methodik Population: Adults patient with pathologically confirmed, squamous or nonsquamous, recurrent or metastatic NSCLC that untreated before or progressed after a single platinum-based chemotherapy regimen. Intervention / Komparator: comparing the efficacy and safety profile of adding AA to TCC with TCC alone Endpunkte: OS, PFS, ORR, DCR, Toxizität Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14 studies with 9703 patients met the inclusion criteria and were finally included for OS analyses. Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration /Jadad Score
	3. Ergebnisdarstellung Qualität der Studien: All studies were scored 3 to 5, and evaluated as high quality except 1 study. **OS**: Subgroup analyses → the practice in second-line application was associated with the significant prolonged OS (siehe Tabelle 2). TABLE 2. Summary of the Subgroup Results: Pooled HRs and 95% CIs for OS |	No. of Articles	Pooled HR (95% CI)	*P*	Heterogeneity I^2	Analysis Model | |---|---|---|---|---|---| | First-line | 8 | 0.96 (0.87–1.06) | 0.39 | 0% | Fixed | | Second-line | 6 | 0.91 (0.85–0.96) | 0.002 | 25% | Fixed | | Angiokinase inhibitors | 8 | 0.95 (0.88–1.01) | 0.11 | 2% | Fixed | | Monoclonal antibodies | 6 | 0.89 (0.82–0.96) | 0.004 | 17% | Fixed | | Nonsquamous cancer | 8 | 0.90 (0.84–0.96) | 0.002 | 10% | Fixed | | Squamous cancer | 5 | 1.09 (0.87–1.35) | 0.45 | 58% | Random | | Nonsmoker | 6 | 0.81 (0.70–0.94) | 0.0005 | 0% | Fixed | | Past or present smoker | 6 | 0.99 (0.88–1.11) | 0.85 | 89% | Random | | Female | 6 | 0.87 (0.77–0.98) | 0.02 | 0% | Fixed | | Male | 6 | 0.96 (0.89–1.03) | 0.28 | 33% | Fixed | | IIIB | 3 | 0.93 (0.71–1.23) | 0.63 | 0% | Fixed | | IV | 4 | 0.93 (0.82–1.06) | 0.29 | 60% | Random | | ECOG=0 | 4 | 0.93 (0.82–1.06) | 0.28 | 1% | Fixed | | ECOG=1 | 4 | 0.92 (0.85–1.00) | 0.06 | 49% | Fixed | | ≥65 | 3 | 0.98 (0.85–1.14) | 0.83 | 0% | Fixed | | <65 | 3 | 0.96 (0.81–1.15) | 0.68 | 62% | Random | CI = confidence intervals, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, HRs = harzard ratios, OS = overall survival. *Hinweis*: Keine Subgruppenanalysen zur Zweitlinie für die weiteren Endpunkte

	vorhanden!
	4. **Fazit der Autoren**: *[…] Subgroup analyses indicated that nonsquamous, nonsmoker, and female lung cancer patients as well as patients in second-line might be the potential target population.*
Sun L et al., 2015 [55]. Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis	**1. Fragestellung** In the present study, we summarized data from randomized controlled clinical trials comparing chemotherapy or EGFR-TKIs plus bevacizumab with chemotherapy or EGFR-TKIs alone in the first- or second-line treatment of NSCLC to provide evidence for the use of bevacizumab inadvanced NSCLC.
	2. Methodik Population: advanced stage IIIB/IV or recurrent NSCLC with ECOG performance status of 0–2 or Karnofsky performance score ≥60) Intervention / Komparator: bevacizumab plus chemotherapy with chemotherapy alone, or comparing bevacizumab plus EGFR-TKIs with TKIs alone, in either first-line or secondline treatment Endpunkte: PFS, OS, ORR, and adverse effects of grade ≥3 Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Nine studies with 1,779 cases in the bevacizumab group and 1,768 cases in the control group were included in the <u>metaanalysis → two second-line studies including 756 cases</u> Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration tool
	3. Ergebnisdarstellung Qualität der Studien: Only two studies were high quality **<u>Zweitlinie:</u>** Two trials reported the survival results of bevacizumab in the second-line treatment of NSCLC, comparing bevacizumab plus chemotherapy to chemotherapy alone, and bevacizumab plus erlotinib to erlotinib alone, respectively. Pooled analysis showed that the addition of bevacizumab to standard second-line treatment did not decrease the risk of death, but it significantly improved PFS and ORR (HRpfs: 0.62, 95 % CI 0.52–0.74, Ppfs<0.001 / RRorr 1.33, 95 % CIorr 1.11–1.60, Porr = 0.002, respectively)
	4. **Fazit der Autoren**: *In conclusion, the addition of bevacizumab to chemotherapy or erlotinib can significantly improve PFS and ORR in the first- and second-line treatment of advanced NSCLC, with an acceptable and tolerated risk of bleeding events, hypertension, proteinuria, and rash. Bevacizumab plus chemotherapy can also provide an OS benefit; however, whether bevacizumab plus erlotinib can prolong OS needs further validation.*
Xiao B et al., 2015 [58].	**1. Fragestellung** to systematically study the efficacy and toxicity of combination of EGFR-TKI and

Meta-analysis of Seven Randomized Control Trials to Assess the Efficacy and Toxicity of Combining EGFR-TKI with Chemotherapy for Patients with Advanced NSCLC who Failed First-Line Treatment	chemotherapy for patients with advanced NSCLC who failed first-line treatment. Subgroup analysis was performed according to different first-line treatment and different chemotherapeutic agents in combination with EGFR-TKI to discuss their potential clinical applications and the better combination strategy.
	2. Methodik Population Intervention / Komparator: combined regimen of EGFR-TKI and chemotherapy was compared with chemotherapy or EGFR-TKI monotherapy in patients with NSCLC after failure of first-line treatment. Endpunkte: OS, PFS, ORR, Toxizität Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 Studien (N = 1,168 patients) Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score
	3. Ergebnisdarstellung <u>Qualität der Studien:</u> Overall, six studies scored 3, one scored 5. • combined regimen arm had a significant higher ORR (RR 1.76 [1.16, 2.66], p=0.007) and longer PFS (HR 0.75 [0.66-0.85], p<0.00001), but failed to show effects on OS (HR 0.88 [0.68- 1.15], p=0.36). • Subgroup results: continuation of EGFR-TKI in addition to chemotherapy after first-line EGFR-TKI resistance confered no improvement in ORR and PFS, and OS was even shorter (HR1.52 [1.05- 2.21], p=0.03). However, combination therapy with EGFR-TKI and chemotherapy after failure of first-line chemotherapy significantly improved the ORR (RR 2.06 [1.42, 2.99], p=0.0002), PFS (HR 0.71 [0.61, 0.82], p<0.00001) and OS (HR 0.74 [0.62- 0.88], p=0.0008), clinical benefit being restricted to combining EGFR-TKI with pemetrexed, but not docetaxel. • Grade 3-4 toxicity was found at significantly higher incidence in the combined regimen arm.
	4. **Fazit der Autoren**: *In conclusion, our meta-analysis showed that different first-line therapy resulted in different clinical effect of combination of EGFR-TKI and chemotherapy as second-line therapy. Continuation of EGFR-TKI in addition to chemotherapy at the time of EGFR-TKI resistance should be avoided. Combination therapy with EGFR-TKI and pemetrexed for advanced NSCLC showed better activity and should be further investigated prognostic and predictive factors to find the group with the highest benefit of the combination.*
Yu S et al., 2016 [60]. Erlotinib-based targeted dual	**1. Fragestellung** To compare the effects of an erlotinib-based targeted dual agent with erlotinib alone in previously treated patients with advanced non-small lung cancer (NSCLC).
	2. Methodik

agent versus erlotinib alone in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials	Population: previously treated patients with NSCLC Intervention*:* erlotinib with another targeted agent in previously advanced NSCLC Komparator: k.A. (siehe Ergebnisteil) Endpunkte: partial response, complete response, stable disease, PFS and OS, Toxizität Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2016 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 trials comprising 8 phase II trials and 5 phase III trials met the inclusion criteria of this meta-analysis, and 4509 patients were included in the assessment. Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale
	3. Ergebnisdarstellung Qualität der Studien: The quality was high in all the studies (Jadad score >3). • Compared with erlotinib alone, combination therapy showed no improvement in OS though significantly prolonged PFS (HR: 0.82; 95% CI, 0.75–0.90; P<.001). • Combination therapy significantly increased ORR (RR: 1.32; 95% CI, 1.09–1.60; P=.005) and DCR (RR=1.26; 95% CI, 1.17–1.36, P<.001). • Sub-analysis assessment failed to identify any sub-groups whichcould benefit from combination therapy in terms of OS. • Combination therapy was associated with more grade 3 or higher toxic effects (RR=1.54; 95% CI, 1.22–1.95; P<.001). Patients treated with combination therapy had more grade 3 or greater fatigue (RR=1.49; 95% CI, 1.16–1.91; P=.002), but did not develop more diarrhea (RR=2.02; 95% CI, 0.86–4.77; P=.107) or rash (RR=1.29, 95% CI, 0.90–1.85; P=.172).
	4. **Fazit der Autoren**: *In conclusion, erlotinib-based combination therapy increased ORR and DCR, but showed little efficacy in PFS and OS in previously treated NSCLC. Currently it is strongly recommended not to apply such a combination as second- or third-line treatment.* **5. Hinweise durch FB Med** • This study had limitations about heterogeneities among the included trials, and the analysis was not based on individual patient data.
Zhang TT et al., 2016 [61]. Dual inhibiting EGFR and VEGF pathways versus EGFR-	**1. Fragestellung** The strategy of dual inhibiting epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF) pathways has been extensively investigated in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC), but the benefit-to-risk ratio of dual-targeted regimen versus EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) alone is still unclear. We thus perform this meta-analysis to assess the efficacy and safety of this regimen versus EGFRTKIs alone in those patients.

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

2. Methodik

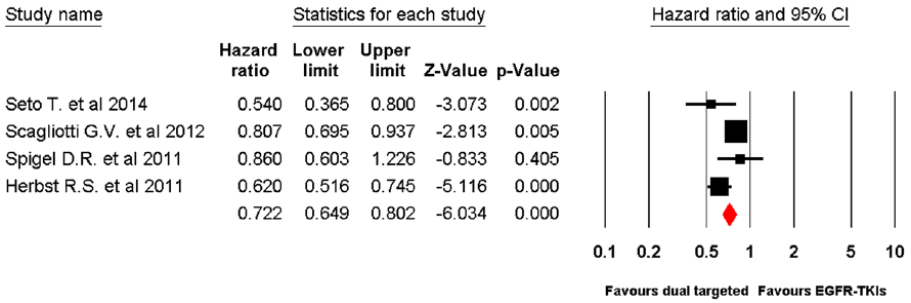
Population: patients with pathologically confirmed NSCLC
Intervention/Komparator: comparing dual inhibition of VEGF and EGFR pathways versus EGFR-TKIs alone
Endpunkte: siehe Ergebnisse
Suchzeitraum: Pubmed (data from Jan 2000 to March 2015), Embase (data from Jan 2000 to March 2014) and the Cochrane Library electronic databases
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 Studien; davon ist eine Studie mit 154 eingeschlossenen Patienten relevant
Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale

3. Ergebnisdarstellung

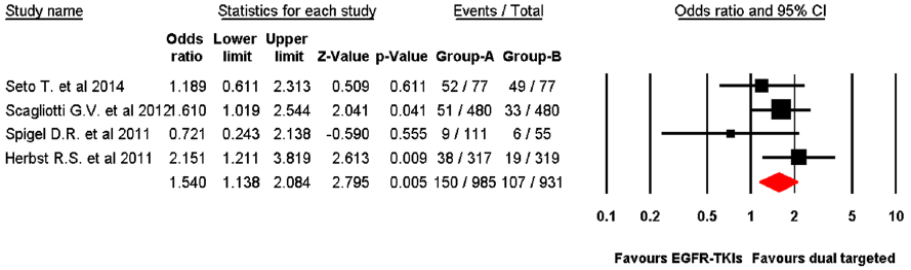
Study characteristics and critical appraisal

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

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



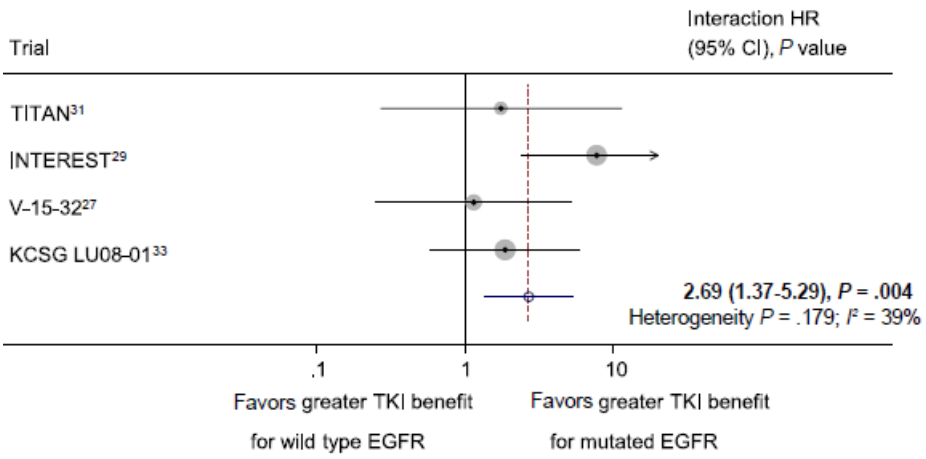
Fixed-effects model of odds ratio (95 % confidence interval) of ORR associated with dual targeted therapies versus EGFR-TKIs alone



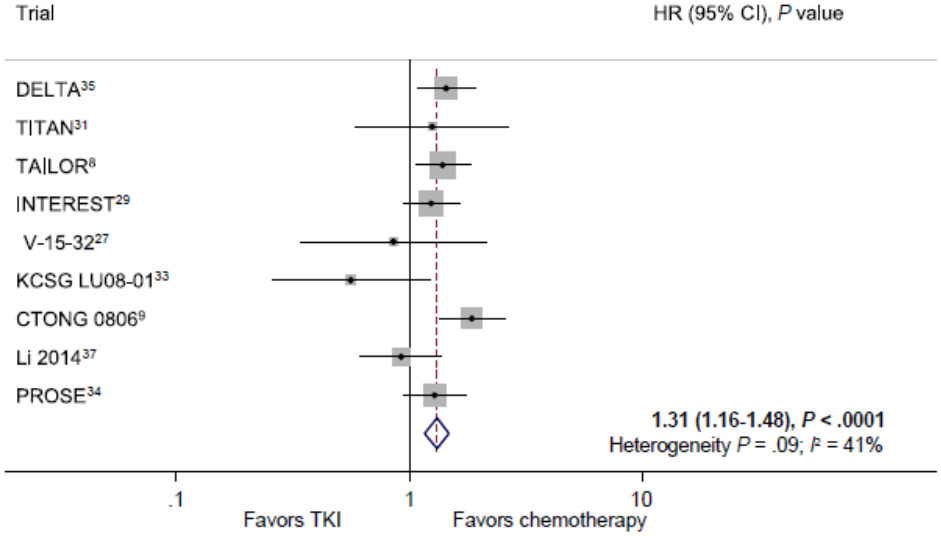
4. **Fazit der Autoren:** Our study suggests that dual inhibition of EGFR and VEGF pathways significantly improves PFS and ORR, but it does not translate into survival benefit in unselected NSCLC patients. Prospective clinical trials investigating the role of this regimen in EGFR mutation-positive NSCLC are still warranted.

5. Anmerkungen FBMed

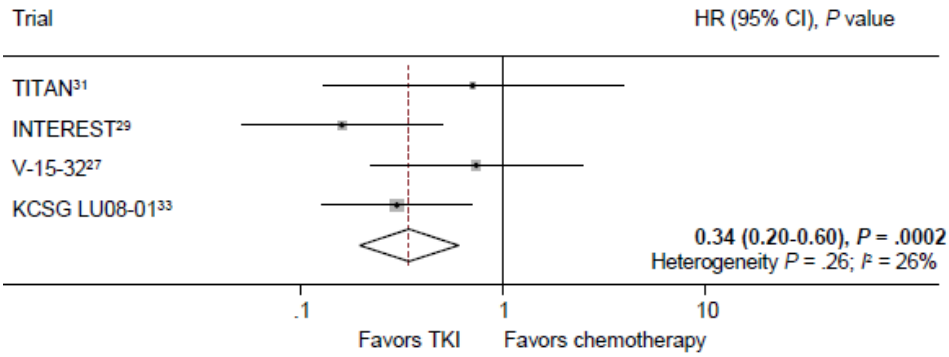
	Nur die Primärstudie von Seto et al. hat Erstlinientherapien untersucht.
Vale CL et al., 2015 [56]. Should Tyrosine Kinase Inhibitors Be Considered for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with Wild Type EGFR? Two Systematic Reviews and Meta-Analyses of Randomized Trials	**1. Fragestellung** We assessed the effect of TKIs as second-line therapy and maintenance therapy after first-line chemotherapy in two systematic reviews and meta-analyses, focusing on patients without EGFR mutations.
	2. Methodik ***Population:*** advanced NSCLC irrespective of sex, age, histology, ethnicity, smoking history, or EGFR mutational status. Patients should not have received previous TKIs ***Interventionen und Komparatoren:*** TKI (erlotinib or gefitinib) vs. chemotherapy ***Endpunkte*:** PFS, OS ***Suchzeitraum:*** bis 2012 ***Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):*** Second line: 14 (4388) Maintenance: 6 (2697) ***Qualitätsbewertung der Studien:*** The risk of bias of individual trials was assessed with a low risk of bias being desirable for sequence generation, allocation concealment, and completeness of outcome data reporting. Trials in the maintenance setting should have also been at low risk of bias for blinding. ***Heterogenitätsuntersuchungen:*** I^2
	3. Ergebnisdarstellung Studiencharakteristika: siehe *Anhang* **Zweitlinienbehandlung** Trials compared TKIs with either docetaxel or pemetrexed chemotherapy and were conducted between 2003 and 2012. Six trials were carried out in predominantly Asian populations. Randomized patients had good performance status (0-2) and median age ranged from 54.5 to 67.5 years (range, 20-88 years). Most were men and either current or former smokers. One tria included considerably more women (85%) and only neversmokers. Three trials randomized patients with wild type EGFR exclusively. Five trials evaluated EGFR mutation status using a range of methods (including DAKO EGFR Pharma DX and Eppendorf Piezo-electric microdissector). Mutation status was not evaluated in 5 trials. Twelve trials (3963 patients, 90% of total) reported PFS and 14 trials (4355 patients, 99% of total) reported OS. One trial, published in Chinese language, was judged to be unclear for all domains. The remaining 13 trials were all at low risk of bias regarding incomplete outcome data. Missing data on EGFR mutational status largely resulted from unavailable tumor samples or because the trials were conducted before widespread testing. All were judged to be at low risk of bias for sequence generation. For allocation concealment, 10 trials were judged to be at low risk of bias and 3 were judged as unclear risk. No trials were judged to be at high risk for any of the domains assessed. **PFS** ***TKI vs. Chemotherapie***



TKI Versus Chemotherapy (1302 Patients with Wild Type EGFR)



TKI Versus Chemotherapy (113 Patients with Mutated EGFR)



OS

Table 2 Results for Overall Survival

	Trial, n	Patient, n	Fixed Effect			Random Effect			Interaction HR[a] (95% CI) P	Interaction Heterogeneity, P
			HR	95% CI	P	HR	95% CI	P		
Second-Line Treatment										
EGFR wild type	9	1400	1.06	0.93-1.22	.37	1.06	0.93-1.20	.37	1.15 (0.60-2.18) .68	.37
EGFR mutations	4	97	0.90	0.49-1.64	.72	0.90	0.49-1.64	.72		
Maintenance Treatment										
EGFR wild type	3	707	0.85	0.72-1.02	.06	0.87	0.70-1.07	.70	1.40 (0.76-2.57) .28	.49
EGFR mutations	3	120	0.59	0.33-1.05	.07	0.59	0.33-1.05	.07		

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

	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren For patients with wild type EGFR, TKIs seem to be an ineffective second-line treatment compared with chemotherapy, but might be effective as maintenance treatment, compared with no active treatment. In both settings, TKIs offer **PFS benefits** to patients with mutated EGFR. • Results showed the effect of TKIs on progression-free survival (PFS) depended on EGFR status (interaction hazard ratio [HR], 2.69; P = .004). Chemotherapy benefited patients with wild type EGFR (HR, 1.31; P < .0001), TKIs benefited patients with mutations (HR, 0.34; P = .0002). Based on 12 trials (85% of randomized patients) the benefits of TKIs on PFS decreased with increasing proportions of patients with wild type EGFR (P = .014). • Six trials of maintenance therapy (2697 patients) were included. Results showed that although the effect of TKIs on PFS depended on EGFR status (interaction HR= 3.58; P < .0001), all benefited from TKIs (wild type EGFR: HR, 0.82; P = .01; mutated EGFR: HR= 0.24; P < .0001).There was a suggestion that benefits of TKIs on PFS decreased with increasing proportions of patients with wild type EGFR (P = .11).
Zhao N et al., 2014 [62]. 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	**1. Fragestellung** We sought to evaluate the effectiveness of EGFR-TKI as second-line treatment in EGFR wild-type NSCLC.
	2. Methodik ***Population:*** previously treated advanced NSCLC with wild-type EGFR **Intervention:** EGFR TKIs ***Komparator:*** chemotherapy ***Endpunkte:*** progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR) ***Suchzeitraum:*** bis 07/ 2013 ***Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):*** 6/990 (5 phase III) ***Qualitätsbewertung der Studien:*** Jadad scale ***Heterogenitätsuntersuchungen:*** x^2-based Q test; p > 0,05 indicates low heterogeneity; p ≤ 0,05 reflects high heterogeneity, if significant random-effects model used, if not significant FEM used ***„Publication bias“:*** tested by funnel plot

meta-analysis of randomized controlled clinical trials

3. Ergebnisdarstellung

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

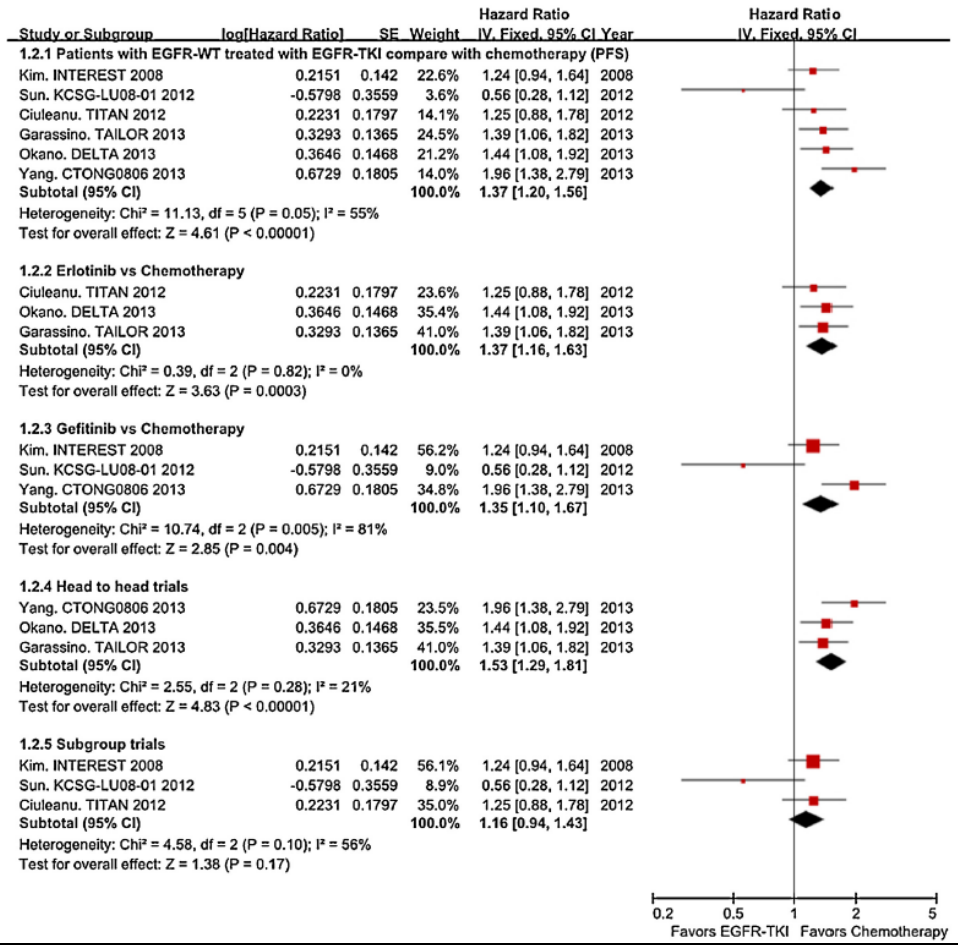
Author, study	Year	Experimental and control	Detection method	Primary endpoint	Method of assessment	EGFR-WT patients	PR/CR patients	ORR (%)	Median-PFS (Mon)	HR (95%CI, P)	Median-OS (Mon)	HR (95% CI, P)	Jadad score
Kim E.S. INTEREST [20] (Douillard J.Y. [25])	2008	Gefitinib Docetaxel	Direct sequencing	OS	Subgroup analysis	106 123	7 12	6.6 9.8	1.7 2.6	HR = 1.24 (0.94–1.64, P = 0.14)	6.4 6.0	HR = 1.02 (0.78–1.33, P = 0.91)	3
Ciuleanu T. TITAN [21]	2012	Erlotinib Doc/Pem	Direct sequencing	OS	Subgroup analysis	75 74	6 5	7.9 6.3	1.4 2.0	HR = 1.25 (0.88–1.78, P = 0.20)	6.6 4.4	HR = 0.85 (0.59–1.22, P = 0.37)	3
Sun J.M. KCSG-LU08-01 [22]	2012	Gefitinib Pemetrexed	Direct sequencing	PFS	Subgroup analysis	18 20	NA		5.9 2.7	HR = 0.56 (0.28–1.13, P = 0.099)	NA		3
Garassino M.C. TAILOR [18]	2013	Erlotinib Docetaxel	Sanger's sequencing and RFLP	OS	Head-to-head trial	110 109	3 15	3 15.5	2.4 2.9	HR = 0.72 (0.55–0.94, P = 0.01)	5.4 8.2	HR = 078 (0.51–1.05, P = 0.10)	3
Yang J.J. CTONG0806 [16]	2013	Gefitinib Pemetrexed	Direct sequencing	PFS	Head-to-head trial	81 76	11 10	14.7 13.3	1.6 4.8	HR = 0.51 (0.36–0.73, P < 0.001)	NA		3
Okano Y. DELTA [17]	2013	Erlotinib Docetaxel	NA	PFS	Head-to-head trial	109 89	6 17	5.6 20	1.3 2.9	HR = 1.44 (1.08–1.92, P = 0.013)	9.0 9.2	HR = 0.98 (0.69–1.39, P = 0.914)	3

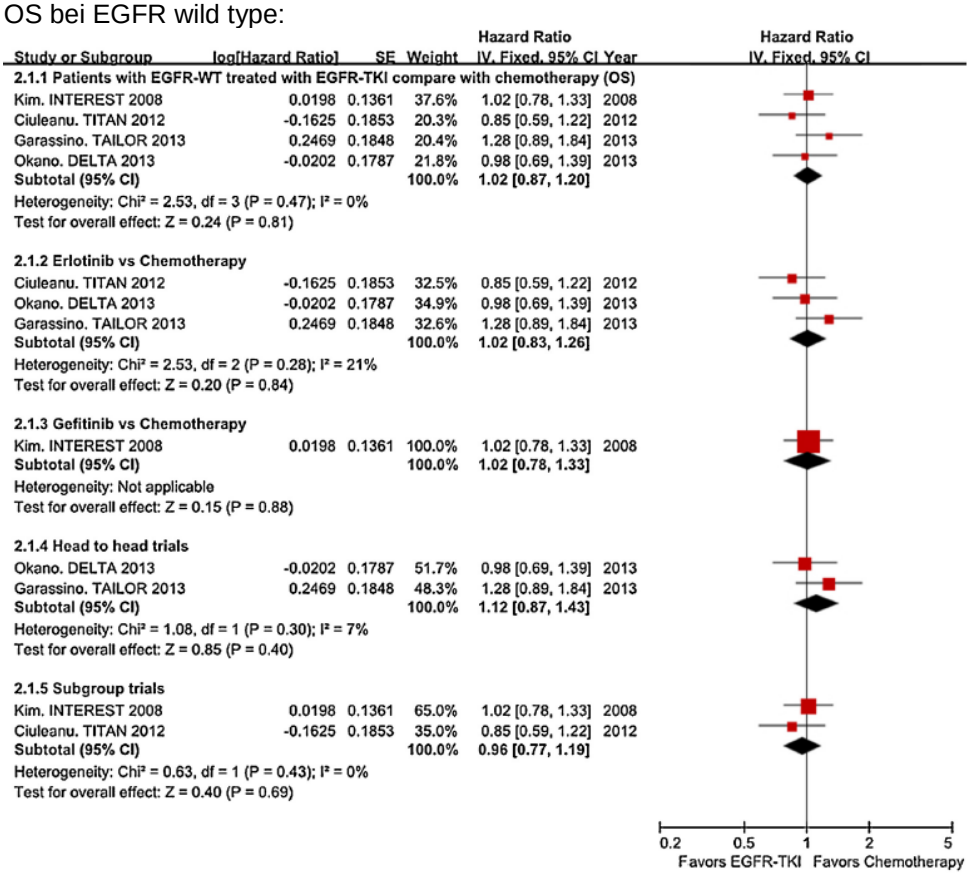
Abbreviations: EGFR-WT, epidermal growth factor receptor wild type; Doc, docetaxel; Pem, pemetrexed; NA, not available.

PFS (EGFR-TKIs vs. chemotherapy)

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

PFS bei EGFR wild type:



	OS and ORR • equal results OS bei EGFR wild type: 
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Chemotherapy improves PFS significantly but not OS, compared with EGFR-TKIs as a second-line treatment in advanced NSCLC with wild-type EGFR. Whether EGFR-TKIs should be used in EGFR wild-type patients should be considered carefully. **5. Hinweise durch FB Med:** • study quality not further discussed • eine Phase II Studie enthalten • no evidence of publication bias • authors declared no potential conflicts of interest • work supported by Key Technologies R&D Programof Guangzhou (2011Y2-00014) and Key Laboratory Program ofGuangdong (2012A061400006) (Y.L. Wu)
Ganguli A et al., 2013 [13]. The impact of second-line agents on patients' health-related quality of life	**1. Fragestellung** 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.
	2. Methodik ***Population:*** advanced NSCLC ***Intervention:*** Patients were treated with docetaxel, pemetrexed, erlotinib, or gefitinib; Second-line (2L)

in the treatment for non-small cell lung cancer: a systematic review	***Komparator:*** Nicht spezifiziert ***Endpunkte*:** quality of life (QOL) ***Suchzeitraum:*** 2000 bis 2010 ***Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):*** 28/Range: 31 – 1 692 ***Qualitätsbewertung der Studien:*** Checklist for Evaluating QOL Outcomes in Cancer Clinical Trials ***Heterogenitätsuntersuchungen:*** qualitativ berücksichtigt und berichtet
	3. Ergebnisdarstellung • Docetaxel: 8 trials; Erlotinib 4 trials; gefitinib: 11 trials; pemetrexed one trial • Function Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L): used in 12 studies; European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 (EORTC-QLQ30/LC13): used in 9 studies; Lung Cancer Symptom Scale (LCSS): used in 4 studies • Median age of participants: 58 – 68 years; PS 0 – 1; **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 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. **5. Anmerkungen FB Med:** • auch Phase II und Beobachtungsstudien eingeschlossen • P.W., X.G., J.A.C., and M.F.B. are employees of Pharmerit International, which received funding support related to the development of this manuscript from Abbott

	Laboratories. A.G. and S.R. are employees of Abbott Laboratories.
Jiang J et al., 2011 [33]. Gefitinib versus Docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials	**1. Fragestellung** A meta-analysis of randomized controlled trials was performed to compare the efficacy, quality of life (QOL), symptom improvement and toxicities of gefitinib with docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer.
	2. Methodik: **Population**: Patienten mit einem NSCLC (Stadium IIIB oder IV), die mindestens ein vorheriges Chemotherapie-Regime erhalten haben, positiver Marker für EGFR-Mutation kein Einschlusskriterium **Vergleich**: Gefitinib vs. Docetaxel **Endpunkte**: OS, PFS, ORR, Lebensqualität und Symptomverbesserung, Nebenwirkungen **Suchzeitraum**: bis Mai 2009 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 4/2 257 **Qualitätsbewertung der Primärstudien**: Jadad score **Heterogenitätsuntersuchung**: I2
	3. Ergebnisse: Jadad: für drei Studien nur 2 von 5 Punkten, eine Studie erreicht 5 Punkte • OS, PFS: keine statistisch signifikanten Unterschiede; keine statistische Heterogenität • ORR: statistisch signifikanter Vorteil unter Gefitinib gegenüber Docetaxel (RR: 1.58; 95%KI: 1.02-2.45, p = 0.04), bei signifikanter Heterogenität • Lebensqualität und Symptomverbesserung: statistisch signifikanter Vorteil unter Gefinitib hinsichtlich dem FACT-L und dem TOI Fragebogen (RR: 1.55; 95%KI: 1.27-1.88; p = 0.00 / RR: 1.86; 95%KI: 1.43-2.42; p = 0.00), kein Unterschied hinsichtlich einer Verbesserung der Symptomatik • Nebenwirkungen: Stat. signifikant mehr Risiko hinsichtlich Grad 3/4 Neutropenien und Fatigue unter Docetaxel, verglichen mit Gefinitib (OR: 0.02; 95%KI: 0.01-0.03; p=0.00 / OR: 0.47; 95%KI: 0.32-0.70; p=0.00). Gegensätzlich zeigte sich ein stat. signifikanter Nachteil unter 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.
	4. Fazit der Autoren: 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. **5. Hinweise FB Med:** • Notwendigkeit der EGFR-Mutation nicht diskutiert • eine Phase II Studie eingeschlossen • Acknowledgements: analysis supported by a grant from the scientific research foundation of Huashan Hospital Fudan University

	• all authors indicated no potential conflicts of interest • publication bias was not found
Greenhalgh J et al., 2015 [25]. Erlotinib and gefitinib for treating non-small cell lung cancer that has progressed follow ing prior chemotherapy (review of NICE technology appraisals 162 and 175): a systematic review and economic evaluation	**1. Fragestellung** To appraise the clinical effediveness and co&-effediveness of erlotinib [Tarceva, Roche (UK) Ltd] and gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca) compared with each other, docetaxel or best srupportive care (BSC) for the treatment of NOCLC after disease progression following prior chemotherapy. The effectiveness of treatment with gefitinib was considered only for patients with epidermal growth factor mutation-positive (EGFR M +) disease. The remit of this appraisal is to review and update (if necessary) the dinical effectiveness and cost-effectiveness evidence base described in NICE TA 162 and NICE TA 175.
	2. Methodik ***Population:*** Adults with locally advanced or metastatic NSCLC that has progressed following prior chemotherapy ***Interventionen und Komparatoren:*** Gefitinib oder Erlotinib Erlotinib and gefitinib to be oompared with each other and with: • docetaxel • best supportive care ***Endpunkte*:** PFS, OS, Response Rate, AE, HRQoL ***Suchzeitraum:*** bis 04 /2013 ***Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):*** *12 / k.A.* davon: 7 Gefitinib vs. Chemotherapie oder BSC, 4 Erlotinib vs. Chemotherapie oder BSC, 1 Gefitinib vs. Erlotinib ***Qualitätsbewertung der Studien:*** Centre for Reviews and Dissemination at York University's suggested criteria ***Heterogenitätsuntersuchungen:*** Funding: The National Institute for Health Feseach Health Tedlnology Assesrnent programme
	3. Ergebnisdarstellung

TABLE 8 Summary of included trials

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

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

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

Trial	Type of trial	Intervention	Comparator	Number patients	Location	Median follow-up	Trial support	Treatment crossover
Gefitinib vs. erlotinib								
Kim et al. 2012[32]	Open-label, non-comparative randomised Phase II	Gefitinib 250 mg daily	Erlotinib 150 mg daily	N = 96; gefitinib, n = 48; erlotinib n = 48	South Korea	16.3 months	IN-SUMG Foundation for Medical Research	At the discretion of each physician
Gefitinib vs. docetaxel								
*Bhatnagar et al. 2012[33]	RCT	Gefitinib 250 mg daily	Docetaxel 75 mg/m² every 3 weeks	N = 30	India	2 years	NS	NS
INTEREST 2008[34]	Open-label Phase III non-inferiority RCT	Gefitinib 250 mg daily	Docetaxel 75 mg/m² every 3 weeks	N = 1466; gefitinib, n = 733; docetaxel, n = 733	Europe, Asia and the Americas	7.6 months	AstraZeneca	Gefitinib arm: n = 28 (4%) EGFR-TKI; n = 225 (31%) docetaxel; n = 112 (15%) other chemotherapy Docetaxel arm: n = 4 (1%) docetaxel; n = 268 (37%) EGFR-TKI; n = 74 (10%) other chemotherapy
ISTANA 2010[35]	Open-label Phase III RCT	Gefitinib 250 mg daily	Docetaxel 75 mg/m² every 3 weeks	N = 161; gefitinib, n = 82; docetaxel, n = 79	Korea	13 months	AstraZeneca	Gefitinib arm: 24.7% received no further systemic chemotherapy apart from further EGFR-TKIs (2.5% gefitinib/erlotinib), 22.2% received no treatment, 29.6% received docetaxel and 44.4% received other chemotherapy Docetaxel arm: 67.1% received an EGFR-TKI and 6.6% received other chemotherapy
Li et al. 2010[36]	RCT	Gefitinib 250 mg daily	Docetaxel 75 mg/m² every 3 weeks	N = 98; gefitinib, n = 50; docetaxel, n = 48	People's Republic of China	NS	NS	NS

Trial	Type of trial	Intervention	Comparator	Number patients	Location	Median follow-up	Trial support	Treatment crossover
SIGN 2006[37]	Open-label Phase II RCT	Gefitinib 250 mg daily	Docetaxel 75 mg/m² every 3 weeks	N = 141; gefitinib, n = 68; docetaxel, n = 73	Europe, South America and the Middle East	9.2 months (gefitinib), 9.4 months (docetaxel)	AstraZeneca	NS
V-15-32 2008[38]	Open-label Phase III non-inferiority RCT	Gefitinib 250 mg daily	Docetaxel 60 mg/m² every 3 weeks	N = 490; gefitinib, n = 245; docetaxel, n = 244[b]	Japan	21 months	AstraZeneca	Crossover was greater than initially expected, and differences in the number and types of patients who received these post-study treatments complicated interpretation of survival results
Gefitinib vs. placebo								
ISEL 2005[39]	Placebo-controlled double-blind Phase III RCT	Gefitinib 250 mg daily	Placebo + BSC	N = 1692; gefitinib, n = 1129; placebo, n = 563	Europe, Asia, Central and South America, Australia and Canada	7.2 months	AstraZeneca	Placebo arm: 3% received gefitinib. All subsequent treatments for NSCLC were well balanced between the treatment groups. The protocol allowed for up to 15% crossover to gefitinib
Erlotinib vs. docetaxel								
*DELTA 2013[40]	Open-label Phase III RCT	Erlotinib 150 mg daily	Docetaxel 60 mg/m² every 3 weeks	N = 301; erlotinib, n = 150; docetaxel, n = 151	Japan	NS	Japanese National Hospital Organization	NS
TAILOR 2013[41]	Open-label Phase III RCT	Erlotinib 150 mg daily	Docetaxel 75 mg/m²	N = 222; erlotinib, n = 112; docetaxel, n = 110	Italy	33 months	Italian Agency for Drug Administration	No crossover allowed Erlotinib arm: seven participants crossed over Docetaxel arm: four participants crossed over. Third-line treatment with pemetrexed/GEM/VIN

Trial	Type of trial	Intervention	Comparator	Number patients	Location	Median follow-up	Trial support	Treatment crossover
Erlotinib vs. docetaxel/pemetrexed								
TITAN 2012[42]	Open-label Phase III RCT	Erlotinib 150 mg daily	Docetaxel or pemetrexed dosing at discretion of the investigator	N = 424; erlotinib, n = 203; chemotherapy, n = 221	International	Erlotinib: 27.9 months, docetaxel/ pemetrexed: 24.8 months	Hoffmann F–La Roche, Basel, Switzerland	Erlotinib arm: 25% antimetabolites, 23% docetaxel or PAX Chemotherapy arm: 12% antimetabolites, 23% TKIs, 5% switch to docetaxel, 7% switch to pemetrexed
Erlotinib vs. placebo								
BR.21 2005[31]	Placebo-controlled Phase III RCT	Erlotinib 150 mg daily	Placebo	N = 731; erlotinib, n = 488; placebo, n = 243	International	NS	Supported in part by a grant from OSI Pharmaceuticals	Erlotinib arm: 8 (1.6%) Placebo arm: 18 (7.4%) received other EGFR inhibitors after study medication discontinued

GBM, gemcitabine; NS, not stated; PAX, paclitaxel; VIN, vinorelbine.
a Abstract only.
b One person was excluded from the docetaxel group after randomisation for a good clinical practice violation.

Summary of clinical results

Epidermal growth factor mutation-positive population

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

Epidermal growth factor mutation-negative population

- Key data were derived from results of TAILOR[41] and DELTA[40] trials.
- EGFR mutation status data were retrospectively derived from subgroup analyses in BR.21,[31,43] Kim et al.,[32] TITAN,[42] INTEREST,[34,45] and ISEL.[39,44]
- OS outcome: no statistically significant differences were noted for OS for either erlotinib or gefitinib compared with any treatment.
- PFS outcome: TAILOR[41] and DELTA[40] reported a statistically significant benefit of docetaxel compared with erlotinib. No statistically significant PFS benefit was reported from subgroup data.
- RR: patients in the docetaxel arm of TAILOR[41] had statistically significantly higher RRs than patients in the erlotinib arm.

Epidermal growth factor mutation unknown: overall population

- Data were available from 11 trials[31–41] carried out in populations in which EGFR mutation status was not a factor in the recruitment process (or in which overall trial results were presented).
- OS outcome: the only statistically significant OS benefit for any treatment was reported in BR.21[31] (erlotinib vs. placebo). However, this finding was based on an adjusted rather than an unadjusted analysis of the data.

	l PFS outcome: ¢ Gefitinib versus docetaxel – only one of the four trials (ISTANA[35]) reported a statistically significant benefit of gefitinib. ¢ Gefitinib versus BSC – gefitinib was reported to have a statistically significant benefit.[39] ¢ Erlotinib versus placebo (BR.21[31]) – a statistically significant PFS benefit of erlotinib was reported (in an adjusted analysis). l RR of the trials reporting RRs,[31,32,34–39,41] two noted significant differences in favour of gefitinib when compared with docetaxel[38] and BSC.[39] Meta-analysis and network meta-analysis For clinical and methodological reasons, no meta-analysis or network meta-analysis was conducted by the AG. Quality of life Where reported, the QoL data were derived from the EGFR unknown patients (overall population, i.e. the data are not specific to the EGFR mutation status of patients). All of the 12 trials included in this review measured QoL. However, the QoL outcomes from TAILOR[41] and DELTA[40] are not yet available. Adverse events Adverse events were reported for the overall population, that is the data are not specific to the EGFR mutation status of patients, with the exception of TAILOR.[41] Details of the AEs reported in Bhatnagar et al.,[33] Li et al.[36] and DELTA[40] were limited. The AG considers that the AEs reported, despite inconsistencies across trials, appear to be consistent with the information available for erlotinib, gefitinib and docetaxel in the SPCs.[24]
	4. Fazit der Autoren **Conclusions** Implications for service provision The largest group of patients to whom the results of this appraisal apply is the EGFR M- patient population. The results of the AG's cos-effectiveness analy9s comparing erlotinib with docetaxel in patients whose disease has progresed favour the use of docetaxel. Switching from an oral therapy (erlotinib) to an intravenous therapy (docetaxel) would have substantial implications for service provision for both patients and staff in the UK NHS Suggested research priorities: It is suggested that any future trials in this area should distinguish between patients who have EGFR M + and EGFR M- disease. To date, the evidence base supporting the use of post-progression treatments following prior chemotherapy for patients with activating EGFR mutations is weak and is not sufficiatly robust to inform decision-making. **5. Hinweise der FBMed** Keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse
He X, 2015 [26]. Efficacy and safety of docetaxel for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis	**1. Fragestellung** Several clinical trials have performed risk–benefit analyses comparing docetaxel and pemetrexed or docetaxel and vinca alkaloid, but the efficacy and safety remain uncertain. The aim was to conduct a meta-analysis to compare the efficacy and safety of docetaxel and pemetrexed or docetaxel and vinca alkaloid for non-small-cell lung cancer.
	2. Methodik ***Population:*** advanced NSCLC **Intervention:** docetaxel

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

3. Ergebnisdarstellung

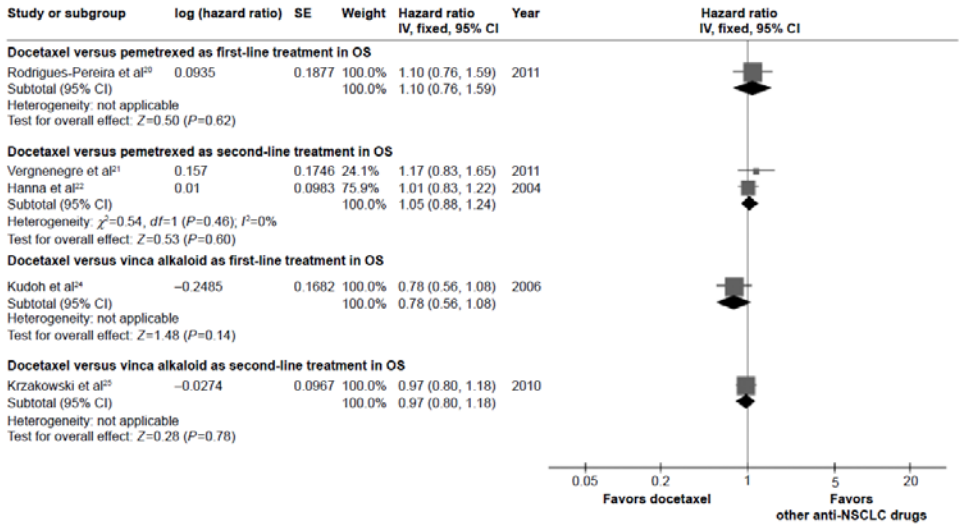
The Jadad score was used to assess the quality of the included trials. Overall, two trials scored 4, while the others scored 3.

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

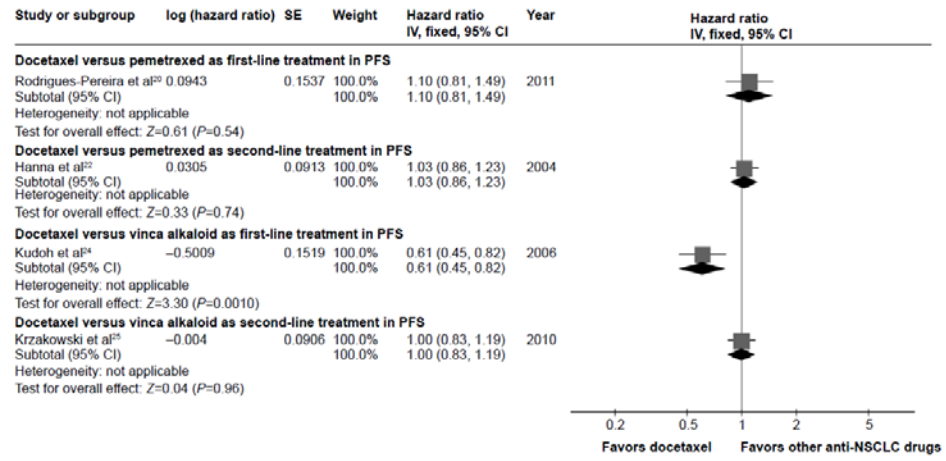
Study	Study region	Intervention	Number	Median age (years)	Male (%)	Stage	Outcome	Jadad score
Rodrigues-Pereira et al[20]	Argentina	Doc (75 mg/m²) + Carb	105	58.9	47.6	Stage IIIB/IV	SWT, OS, PFS	3
		Pem (500 mg/m²) + Carb	106	60.1	60.4			
Karampeazis et al[23]	Greece	Doc (38 mg/m²)	66	75.5	92.4	Stage IIIB/IV	OS, ORR, TTP, Toxl	4
		Vin (25 mg/m²)	64	77	93.8			
Vergnenegre et al[21]	France	Doc (75 mg/m²)	75	64	85.3	Stage IIIB/IV	OS, PFS, ORR, Toxl	3
		Pem (500 mg/m²)	75	62	82.7			
Krzakowski et al[25]	France	Doc (75 mg/m²)	275	60	75.3	Stage III/IV	PFS, ORR, OS	4
		Vfl (320 mg/m²)	262	61.9	75			
Kudoh et al[24]	Japan	Doc (60 mg/m²)	88	76	77.5	Stage IIIB/IV	OS, PFS, ORR, Toxl	3
		Vin (25 mg/m²)	91	76	74.7			
Hanna et al[22]	United States	Doc (75 mg/m²)	288	57	75.3	Stage III/IV	OS, PFS, ORR, Toxl	3
		Pem (500 mg/m²)	283	59	68.6			
Kubota et al[26]	Japan	Doc (60 mg/m²) + Cis	151	63	64.2	Stage IV	OS, ORR, Toxl	3
		Vds (3 mg/m²) + Cis	151	64	68.2			

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

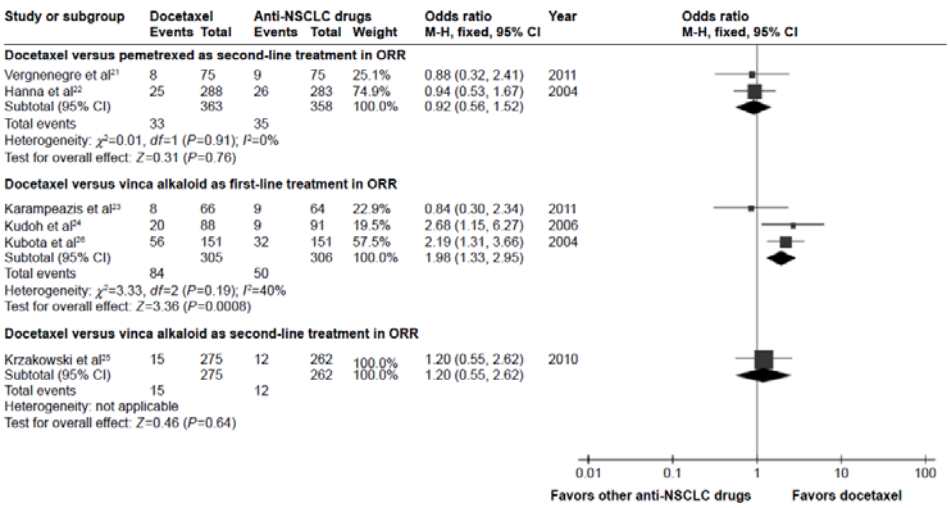
OS



PFS



ORR



AE

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

Grade 3/4 toxicity symptom	Docetaxel	Pemetrexed	Heterogeneity		OR (95% CI)	*P*-value
			P-value	I^2		
Hematologic events						
Neutropenia	137/351	20/340	0.24	29%	9.57 (5.08, 18.03)	<0.00001
Anemia	13/351	16/340	0.15	53%	0.60 (0.12, 2.94)	0.53
Thrombocytopenia	2/351	10/340	1.00	0%	0.19 (0.04, 0.87)	0.03
Febrile neutropenia	35/276	5/265	–	–	7.55 (2.91, 19.59)	<0.0001
Non-hematologic events						
Diarrhea	7/276	1/265	–	–	6.87 (0.84, 56.22)	0.07
Nausea	7/351	9/340	0.74	0%	0.75 (0.28, 2.04)	0.57
Vomiting	5/351	6/340	0.79	0%	0.81 (0.24, 2.68)	0.73

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

4. Fazit der Autoren

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

Xu JL et al, 2015 [59]. Chemotherapy plus Erlotinib	**1. Fragestellung** Whether a combination of chemotherapy and erlotinib is beneficial for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) remains controversial. This study aimed to summarize the currently available evidence and compare the efficacy and safety of chemotherapy

versus Chemotherapy Alone for Treating Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis	plus erlotinib versus chemotherapy alone for treating advanced NSCLC.

2. Methodik

Population: patients with NSCLC, keine Erhaltungstherapie
Intervention: erlotinib plus standard chemotherapy
Komparator: standard chemotherapy alone
Endpunkte: OS, PFS
Suchzeitraum: bis 10 / 2014
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): *9 / 3599 (RCT)*
Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, which appraised sequence generation, allocation concealment, performance bias, detection bias, attrition bias, reporting bias, and other biases.
Heterogenitätsuntersuchungen: I^2 statistic

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

3. Ergebnisdarstellung

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

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

doi:10.1371/journal.pone.0131278.t001

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

PFS

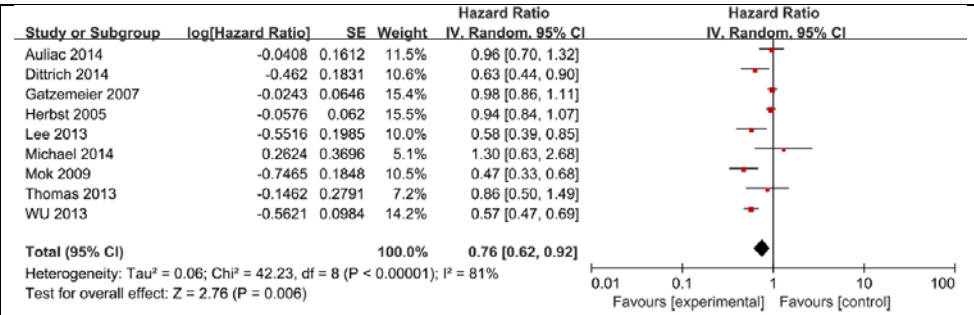


Fig 2. Forest Plot of Meta-analysis for PFS.

Subgruppenanalyse PFS

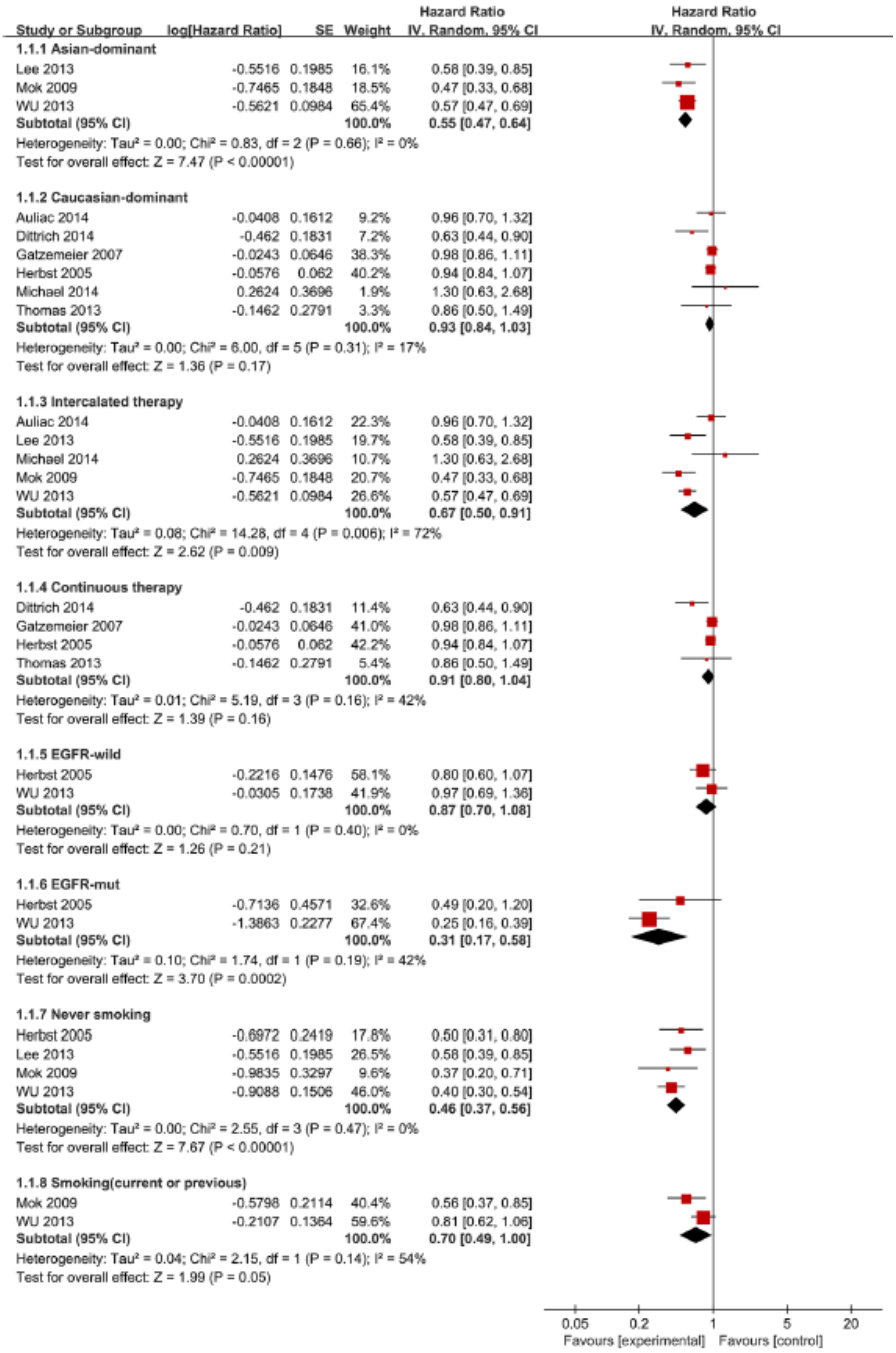


Fig 3. Forest Plot of Subgroup Analysis for PFS.

OS

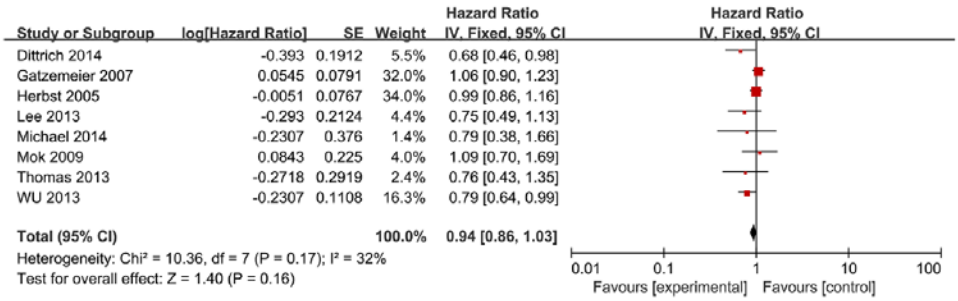
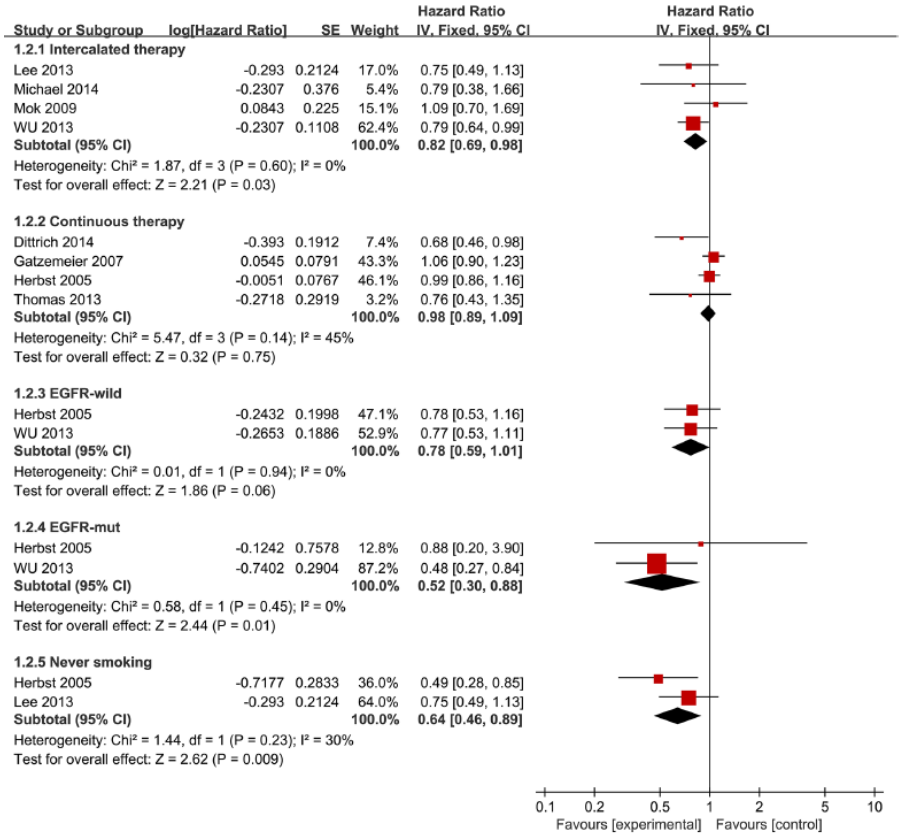


Fig 4. Forest Plot of Meta-analysis for OS.

Subgruppenanalyse OS



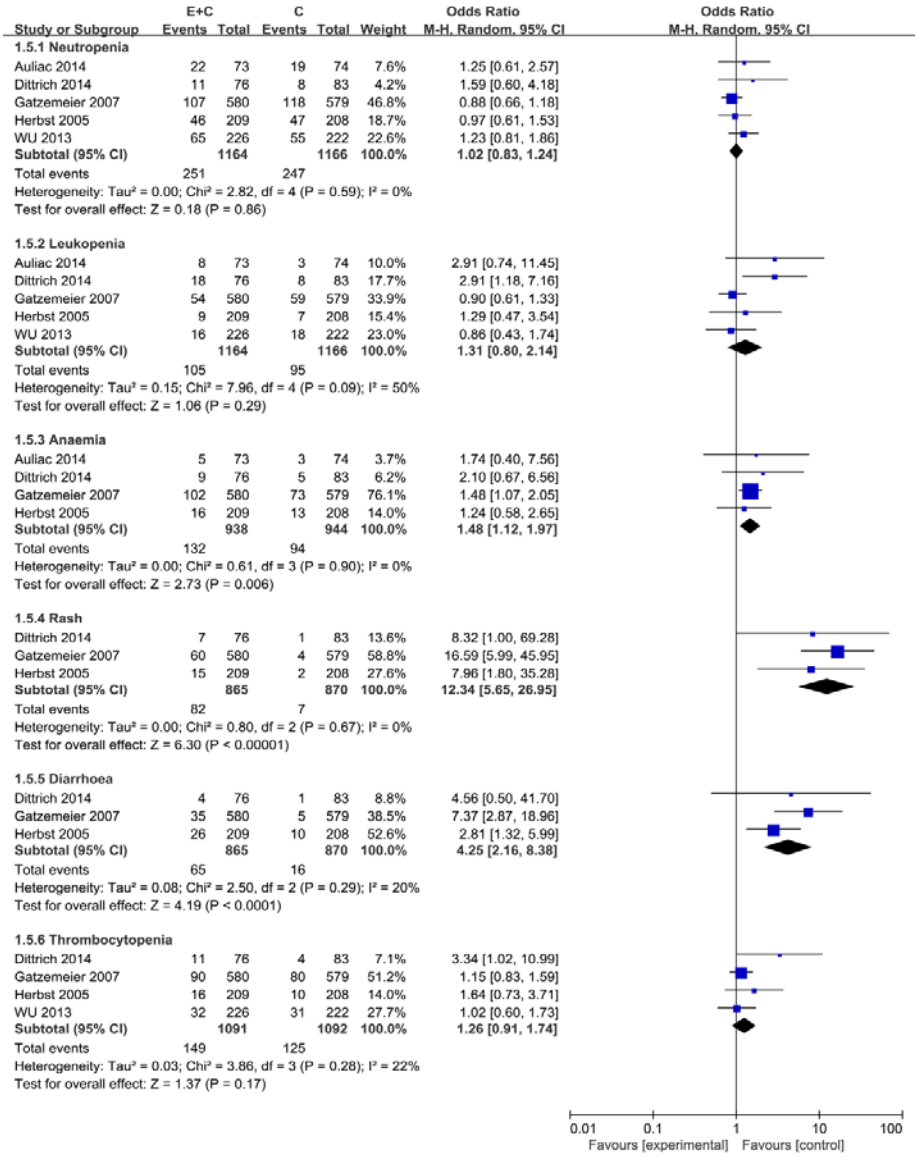
Adverse events

Data for the grade 3 or 4 adverse events were available in five studies [9–11, 15, 16]. There were more incidences of grade 3 or 4 anemia (OR = 1.48 [95% CI 1.12, 1.97], P = 0.006), rash Fig 2. Forest Plot of Meta-analysis for PFS. Chemotherapy plus Erlotinib for Advanced Non Small Cell Lung Cancer (OR = 12.34 [95% CI 5.65, 26.95], P<0.00001), and diarrhea (OR = 4.25 [95% CI 2.16, 8.38], P<0.0001) in the erlotinib and chemotherapy combination treatment. However, there was no difference in incidences of grade 3 or 4 neutropenia (OR = 1.02 [95% CI 0.83, 1.24]], P = 0.86), leucopoenia (OR = 1.31 [95% CI 0.80, 2.14], P = 0.29), or thrombocytopenia (OR = 1.26 [95% CI 0.91, 1.74], P = 0.17). Forest plots are shown in S1 Fig. The complete results are presented in S1 Table.

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

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

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



S1 - Figure

4. **Fazit der Autoren:** *Combination of chemotherapy and erlotinib is a viable treatment option for patients with NSCLC, especially for patients who never smoked and patients with EGFR mutation-positive disease. In addition, intercalated administration is an effective combinatorial strategy.*
However, for patients with EGFR mutation-positive NSCLC, the current standard

	care is EGFR TKI alone. OPTIMAL study showed that compared with chemotherapy, erlotinib demonstrated a significant benefit in patients with advanced EGFR mutation-positive NSCLC, and median PFS was 13.1 months for erlotinib-treated patients versus 4.6 months for patients receiving chemotherapy. In FASTACT-2, patients with EGFR mutation derived benefit from the combination treatment, and median PFS was 16.8 months. We didn't address whether a combination treatment was better than erlotinib alone for patients with EGFR mutation-positive NSCLC. A head-to-head study is needed to answer this question. In this systematic review, we analyzed the efficacy of different schedules of erlotinib in combination with chemotherapy, and led to a conclusion that the intercalated schedule showed an improvement in PFS and OS, while the continuous schedule did not.
Zhong A et al., 2015 [63]. The efficacy and safety of pemetrexed-based doublet therapy compared to pemetrexed alone for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an updated meta-analysis	**1. Fragestellung** Pemetrexed is currently recommended as the second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). However, it is unclear whether pemetrexed-based doublet therapy improves treatment efficacy and safety. Thus, this meta-analysis was performed to resolve this controversial question.
	2. Methodik ***Population:*** patients diagnosed pathologically with NSCLC and treated previously **Intervention:** single-agent pemetrexed ***Komparator:*** *pemetrexed-based doublet* ***Endpunkte:*** progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR) ***Suchzeitraum:*** bis 03/ 2015 ***Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):*** 10/ 2519 (randomized Phase II and III RCTs) ***Qualitätsbewertung der Studien:*** Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias; Jadad Score ***Heterogenitätsuntersuchungen:*** Interstudy heterogeneity was assessed using Cochran's test (P,0.1). The I2 statistic was also calculated, and an I2.50% indicated significant heterogeneity across studies ***„Publication bias":*** subjective funnel plots and objective Begg's and Egger's tests
	3. Ergebnisdarstellung

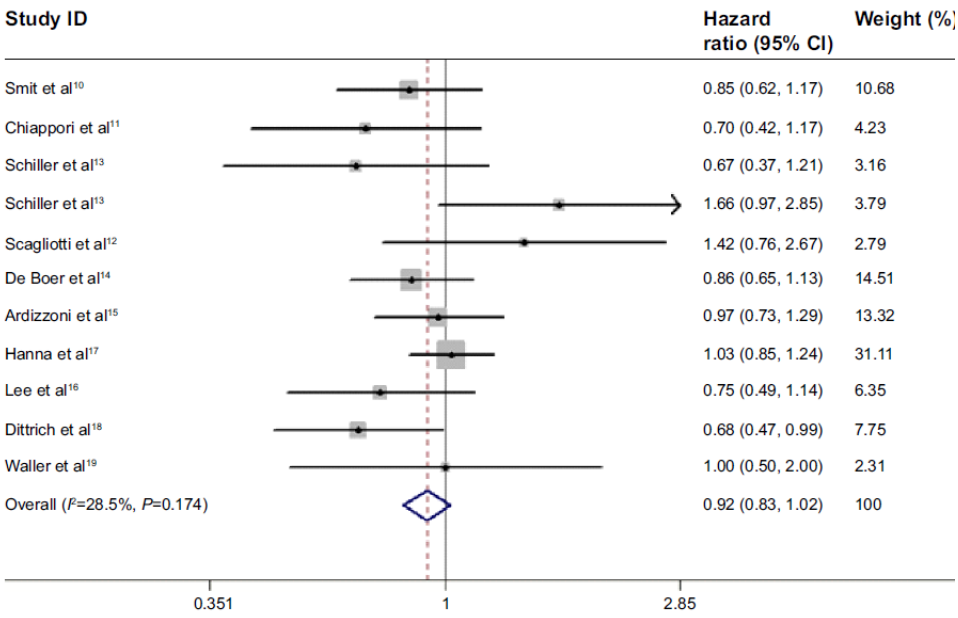
Table 1 Baseline characteristics of the included studies

Authors	Phase	Regimes	No of patients analyzed	Patients per arm	Median age	Male (%)	Smoker (%)	Squamous histology (%)	ECOG PS 0 (%)	Jadad score
Smit et al[10]	Phase II	Pemetrexed plus carboplatin	240	119	59	62	NR	24	29	3
		Pemetrexed		121	59	64	NR	26	31	
Chiappori et al[11]	Phase II	Pemetrexed plus enzastaurin	160	80	62.1	67.5	85.9	34	NR	5
		Pemetrexed plus placebo		80	60.7	67.5	85.9	23	NR	
Scagliotti et al[12]	Phase II	Pemetrexed plus bortezomib	90	45	60	65	79	44	25	3
		Pemetrexed		45	58	71	88	39	20	
Schiller et al[13]	Phase II	Pemetrexed plus matuzumab (800 mg/wk)	148	51	62	69	NR	22	NR	3
		Pemetrexed plus matuzumab (1,600 mg/3 wk)		47	63	57	NR	36	NR	
		Pemetrexed		50	61	66	NR	36	NR	
De Boer et al[14]	Phase III	Pemetrexed plus vandetanib	534	256	60	62	78	21	41	5
		Pemetrexed plus placebo		278	60	62	81	22	41	
Ardizzoni et al[15]	Phase II	Pemetrexed plus carboplatin	239	119	64	72.3	NR	14.3	58	4
		Pemetrexed		120	64	75.8	NR	10	63.3	
Lee et al[16]	Phase II	Pemetrexed plus erlotinib	156	76	55.8	25.6	0	0	NR	4
		Pemetrexed		80	55.9	43.8	0	0	NR	
Hanna et al[17]	Phase III	Pemetrexed plus nintedanib	683	353	59	45	NR	0	NR	2
		Pemetrexed plus placebo		330	59	42	NR	0	NR	
Dittrich et al[18]	Phase II	Pemetrexed plus erlotinib	159	76	64	60.5	86.8	0	44	5
		Pemetrexed		83	61	59	83.1	0	39.8	
Waller et al[19]	Phase II	Pemetrexed plus eribulin	80	41	59	61	NR	NR	24	3
		Pemetrexed		39	60	67	NR	NR	8	

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

OS and PFS

The pooled HR for OS revealed that there were no significant differences between pemetrexed-based doublet therapy and pemetrexed alone (HR, 0.92; 95% CI, 0.83–1.02; *P*=0.137). In addition, no significant interstudy heterogeneity was found (*I*2=28.5%, *P*=0.174; Figure 2). Regarding PFS, the pooled HR demonstrated that pemetrexed-based doublet therapy was associated with a 14% reduced risk of progression compared to pemetrexed alone (HR, 0.86; 95% CI, 0.75–0.99; *P*=0.038). There was some heterogeneity among the included studies (*I*2=47.5%, *P*=0.039; Figure 3).



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

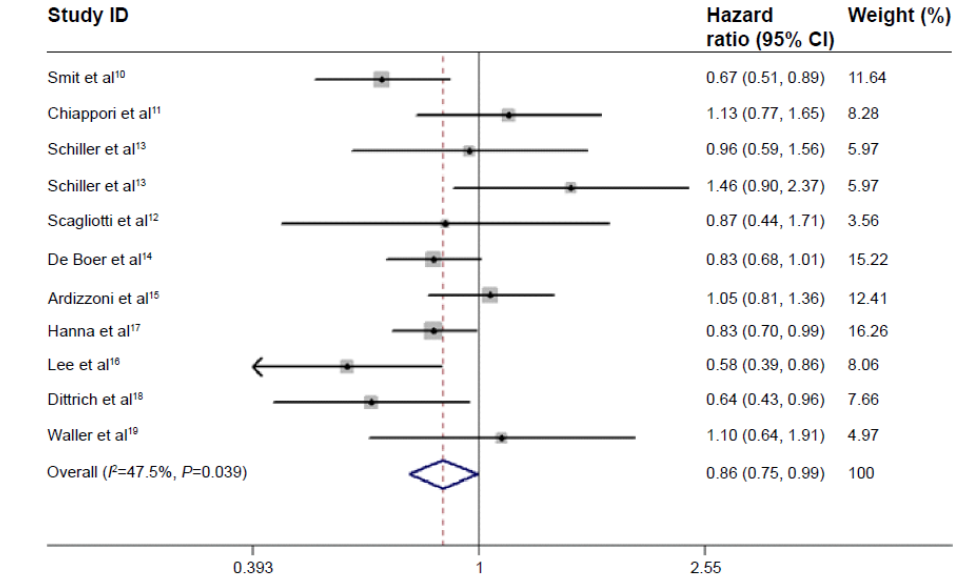


Figure 3 Forest plot of progression-free survival in patients treated with pemetrexed-based doublet therapy and pemetrexed alone.
Note: Weights are from random effects analysis.
Abbreviation: CI, confidence interval.

ORR

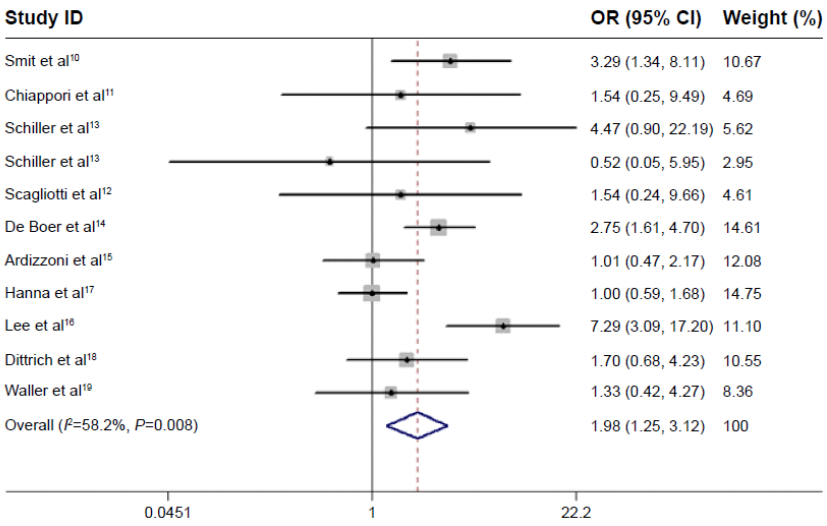


Figure 4 Forest plot of objective response rate in patients treated with pemetrexed-based doublet therapy and pemetrexed alone.
Note: Weights are from random effects analysis.
Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval.

UE

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

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

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

Subgruppen

Table 2 Pooled and subgroup analysis of OS and PFS

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

Notes: [a]Patients all had a nonsquamous histology. The figures in bold indicate the pooled HR was significantly different between pemetrexed-based doublet therapy and pemetrexed alone.
Abbreviations: OS, overall survival; PFS, progression-free survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

Kein Publikationsbias identifiziert

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

Popat S et al.,	**1. Fragestellung**

2015 [44]. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis	NMA to evaluate the comparative efficacy of nintedanib plus docetaxel with docetaxel, pemetrexed, erlotinib and gefitinib for the second-line treatment of patients with advanced or metastatic NSCLC of adenocarcinoma histology.
	2. Methodik Population: relapsed or refractory NSCLC – histologically or cytologically confirmed, locally advanced and/or metastatic NSCLC of stage IIIB or IV (according to American Joint Committee on Cancers) or recurrent NSCLC (all histologies) Intervention*:* any second-line chemotherapy or targeted therapy used alone or in combination Komparator: chemotherapy, targeted therapy, placebo or best supportive care Endpunkte: OS and PFS Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis März 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 Studien
	3. Ergebnisdarstellung *Hinweis*: The assumption of similarity of populations across these studies is necessary in order to allow for a NMA; however, clinical heterogeneity was evaluated to identify potential effect modifiers. This evaluation highlighted that some identified trials had a high percentage of patients with known EGF receptor (EGFR) mutation-positive NSCLC at baseline or used clinical criteria to include patients with a higher likelihood of EGFR mutation-positive NSCLC. **Base case NMA** • For analysis of OS, nintedanib plus docetaxel showed a statistically significant advantage in prolonging OS compared with docetaxel alone or erlotinib alone. The estimated HR for OS favored nintedanib plus docetaxel compared with pemetrexed, but this comparison did not reach statistical significance. o The estimated probability of nintedanib plus docetaxel being the best treatment with regard to overall survival was 70% (versus 16% for pemetrexed, 10% for docetaxel and 3% for erlotinib). • For analysis of **PFS**, nintedanib plus docetaxel showed a statistically significant advantage in prolonging PFS compared with docetaxel alone or erlotinib. As for OS, HRs indicated that nintedanib plus docetaxel prolonged PFS compared with pemetrexed but the difference was not statistically significant. o The estimated probability of nintedanib plus docetaxel being the best treatment with regard to PFS was 69.7% compared ith 18.5% for pemetrexed, 6.8% for erlotinib and 5.0% for docetaxel. *Sensititivätsanalysen base case NMA - including trials with a high likelihood of*

	containing patients with EGFR mutation-positive NSCLC • Inclusion of these additional trials (n = 4) resulted in the addition of two further treatments to the network: gefitinib and erlotinib plus pemetrexed. In the random-effects model, no comparisons were statistically significant owing to wide credible intervals. • For PFS, erlotinib plus pemetrexed had the greatest probability of being the best treatment (62.0%), with nintedanib plus docetaxel ranked second (25.0%), followed by gefitinib (12.2%). All other treatments were associated with extremely low probabilities of being the best treatment with regard to PFS (each <1% chance). **Scenario NMA- Scenario NMA** *Hinweis*: Assumption, that rhe estimated HRs for OS and PFS from the scenario NMA, in which equal efficacy of docetaxel and pemetrexed was assumed • In the random-effects model, no comparisons were statistically significant owing to the wide credible intervals. The estimated probability of nintedanib plus docetaxel being the best treatment with regard to OS was 79% compared with 14% for docetaxel/pemetrexed and 7% for erlotinib, while the estimated probability of nintedanib plus docetaxel being the best treatment with regard to PFS was 84% compared with 9% for docetaxel/ pemetrexed and 8% for erlotinib. • Results from the fixed-effects scenario analysis indicated that nintedanib plus docetaxel showed a statistically significant advantage in prolonging both OS and PFS compared with patients who received docetaxel/pemetrexed alone or erlotinib. *Sensititivätsanalysen scenario NMA - including trials with a high likelihood of containing patients with EGFR mutation-positive NSCLC* • As for other randomeffects model analyses, no comparisons were • statistically significant owing to the wide credibility intervals.
	4. Fazit der Autoren: *NMA provides a useful source of information on the comparative benefits of different treatments for healthcare decision makers when direct head to head trials have not been conducted. Results of this NMA support the conclusions of the LUME-Lung 1 trial, that nintedanib plus docetaxel offers clinical benefit compared with docetaxel alone for the second-line treatment of patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma histology, and suggest that this combination may also add clinical benefit compared with erlotinib when used in this patient group.* **5. Hinweise der FBMed:** • Umgang mit Heterogenität/Homogenitätsanahme in Analyse: *Differences in the percentage of patients with EGFR mutation-positive NSCLC were controlled by excluding studies with a high likelihood of containing these patients, or studies known to contain patients with EGFR mutation-positive NSCLC, from the base case analysis. → base case analysis is considered the most appropriate network for indirect treatment comparisons as the trials included in this network are likely to have the most comparable patient populations.* • Nur indirekte Evidenz →Allgemeine Limitationen von NMA beachten
Sheng J et	**1. Fragestellung**

al., 2015 [49]. The Efficacy of Combining Antiangiogenic Agents with Chemotherapy for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Failed First-Line Chemotherapy : A Systematic Review and Meta-Analysis	The purpose of this study was to assess the advantage of antiangiogenic therapy plus standard treatment versus standard treatment alone for this population of patients.
	2. Methodik Population: Adult (18 years) patients with histologically or cytologically confirmed stage IIIB/IV NSCLC (all histologies) Intervention*:* angiogenesis inhibitors plus a present standard single agent chemotherapy (pemetrexed, doctaxel or erlotinib) as salvage cure for patients progressing after first-line treatment (defined as agent blocking angiogenic pathways mediated by vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR). Oral small-molecule TKIs or monoclonal antibodies were classified as two types of angiogenesis inhibitors) Komparator: the corresponding cytotoxic agent Endpunkte: at leat reported→ PFS, OS, ORR and DCR Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): In October 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 phase II/III RCTs which involved a total of 8358 participants were included. Qualitätsbewertung der Studien: The data collection and assessment of methodological quality followed the QUORUM and the Cochrane Collaboration guidelines. I^2 for heterogenity
	3. Ergebnisdarstellung Qualität der Studien: For most studies included in this meta-analyses, low risk of bias existed for all key domains, including sequence generation, allocation concealment, blinding of participants or outcome assessment, incomplete outcome data, selective outcome reporting and other sources of bias. No high risk of bias was detected among the thirteen RCTs. • Overall, there was significant improvement in OS (HR 0.94, 95%CI: 0.89-0.99, p=0.03), PFS (HR 0.80, 95%CI: 0.76-0.84, p<0.00001), ORR (RR 1.75, 95%CI: 1.55-1.98, p<0.00001) and DCR (RR 1.23, 95%CI: 1.18-1.28, p<0.00001) in the group with antiangiogenic therapy plus standard treatment versus the group with standard treatment alone. • Subgroup analysis showed that OS benefit was presented only in patients treated with docetaxel plus antiangiogenic agents (HR 0.92, 95%CI: 0.86-0.99, p=0.02) and patients with nonsquamous NSCLC (HR for OS 0.92, 95%CI: 0.86-0.99, p=0.02).
	4. Fazit der Autoren: *In conclusion, our study revealed that adding antiangiogenic agents to standard treatments could provide clinical benefits to NSCLC patient who failed their first-line therapy. Furthermore, proper selection of the standard treatment regimens and patient population by tumor histology is substantial for future studies and clinical application of antiangiogenic therapy.* **5. Hinweise der FBMed:**

	• clinical heterogeneity due to the involvement of various standard treatment regimens and antiangiogenic agents. • for certain subgroup analysis, publication bias existed due to unclear reasons.
Zhou JG et al., 2015 [65]. Treatment on advanced NSCLC: platinum-based chemotherapy plus erlotinib or platinum-based chemotherapy alone? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials	**1. Fragestellung** We undertake a systematic review and meta-analysis to evaluate the potential of erlotinib plus platinum-based chemotherapy compared with platinumbased chemotherapy alone in advanced NSCLC.
	2. Methodik Population: patients were diagnosed as advanced NSCLC Intervention*:* erlotinib plus platinum-based chemotherapy Komparator: platinum-based chemotherapy alone Endpunkte: OS, ORR, PFS Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Literaturrecherche von 2000 bis 2014 *Hinweis*: Nur RCTs eingeschlossen Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 studies, involving 3,363 patients who 1,680 and 1,683 patients were divided into erlotinib plus platinum-based chemotherapy and platinum-based chemotherapy alone, respectively, were included in the meta-analysis Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. The GRADE system identified the following four grades for rating the quality of evidence. I^2 für Heterogentität
	3. Ergebnisdarstellung Qualität der Studien: All 8 trials were open-label. The overall methodological quality of the included trials was generally good and fair. • For PFS measure, an HR of 0.73 (0.58–0.93) with statistical significance was estimated when erlotinib plus platinum-based chemotherapy compared with platinum-based chemotherapy alone. • Objective response rate of 32.86 versus 24.85 % was obtained for both groups, respectively. • HR of 0.93 (0.86–1.00) with P of 0.170 was calculated for OS. Sensitivitätsanalysen: • Sensitivity analysis Significant heterogeneity was observed among the included studies for PFS (I2 = 85.1 %). • After excluding one study, the results suggested that compared with platinumbased chemotherapy, erlotinib plus chemotherapy was associated with an increased PFS (HR 0.652, 95 % CI 0.546–0.759, P<0.0001). No evidence of high heterogeneity was observed among the remaining studies (I2 = 44.7 %).

	4. Fazit der Autoren: *In summary, the current available evidence suggests that erlotinib lacks the potential to improve OS. PFS and objective response rate could be improved by using erlotinib plus chemotherapy in patients with advanced NSCLC. Finally, smoking status and histological type are important evaluation factors that should be considered for evaluating clinical therapy and prognosis.*
Sheng Z and Zhang Y, 2015 [52]. The Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor: A Meta-analysis of 25 RCTs	**1. Fragestellung** To determine the efficacy of first-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) in advanced non–small cell lung cancer (NSCLC) patients with wild-type (WT) EGFR tumors, we performed an indirect meta-analysis to assess the treatment effects of EGFR-TKIs in such patients.
	2. Methodik ***Population:*** advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV), 1. Linie und 2/3. Linie sowie Erhaltungstherapie ***Interventionen und Komparatoren:*** first-generation EGFR-TKIs (erlotinib or gefitinib) vs. standard chemotherapy or placebo ***Endpunkte*:** PFS, OS ***Suchzeitraum:*** bis 09/2014 ***Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):*** 25 (4467); RCT ***Qualitätsbewertung der Studien:*** Two reviewers independently assessed the quality of selected studies using the following criteria: (1) generation of allocation concealment, (2) description of dropouts, (3) masking of randomization, intervention, outcome assessment, (4) intention-to-treat analyses. Each criterion was rated as yes, no or unclear. ***Heterogenitätsuntersuchungen:*** Chi-Quadrat, I^2
	3. Ergebnisdarstellung

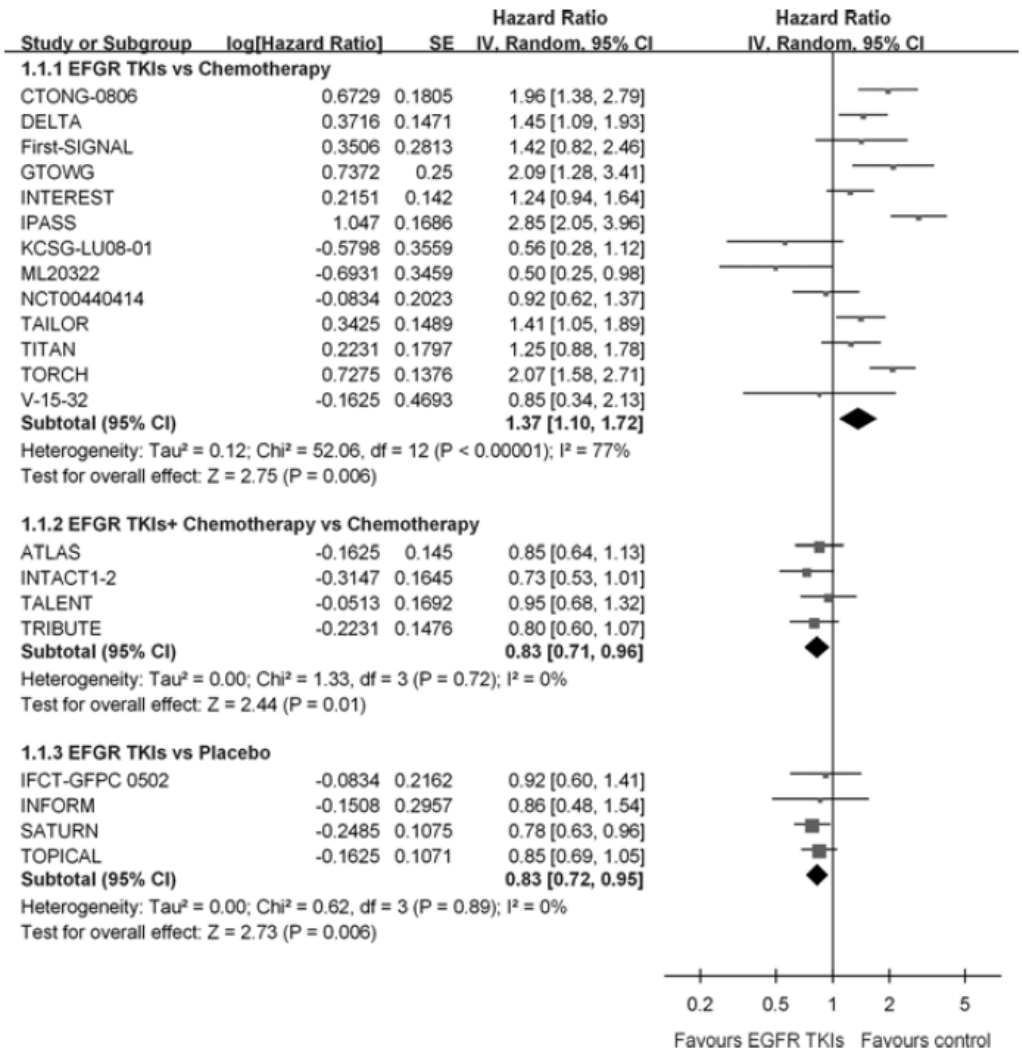
Study Name (y)	No. Wild EGFR	Therapy Regimen	EGFR Assessment Method
EGFR-TKIs vs. chemotherapy			
First-line therapy			
First-SIGNAL (2012)[14]	54	Gefitinib vs. CisG	Direct sequencing
IPASS (2009)[15,16]	176	Gefitinib vs. CP	ARMS
GTOWG† (2010)[17]	75	Erlotinib vs. CV	Direct sequencing
TORCH (2012)[18]	236	Erlotinib vs. CisG	Direct sequencing/Fragment analysis/MS
ML 20322 (2012)[19]	36	Erlotinib vs. vinorelbine	Direct sequencing
Second/third-line therapy			
V-15-32 (2008)[20]	26	Gefitinib vs. D	Direct sequencing
INTEREST (2008)[21,22]	253	Gefitinib vs. D	Direct sequencing
KCSG-LU08-01 (2012)[23]	38	Gefitinib vs. Pem	Direct sequencing
CTONG-0806 (2013)[24]	157	Gefitinib vs. Pem	Direct sequencing
TAILOR (2013)[25]	219	Erlotinib vs. D	Direct sequencing + fragment analysis
DELTA (2014)[26]	199	Erlotinib vs. D	PCR-based method
TITAN (2012)[27]	149	Erlotinib vs. pemetrexed or D	Direct sequencing
NCT01565538 (2014)[28]	123	Erlotinib vs. pemetrexed	ARMS
CT/06.05 (2013)[29]	112	Erlotinib vs. pemetrexed	Direct sequencing
EGFR-TKIs vs. placebo			
First-line therapy			
TOPICAL (2010)[30,31]	362	Erlotinib vs. placebo	SequenomOncoCarta Panel
Second/third			
ISEL (2005)[32]	189	Gefitinib vs. Placebo	Direct sequencing, ARMS
BR21 (2005)[33,34]	170	Erlotinb vs. Placebo	Direct sequencing, ARMS
Maintenance therapy			
IFCT-GFPC 0502* (2012)[35]	106	Erlotinib vs. Placebo	NA
INFORM (2011)[36]	49	Gefitinib vs. Placebo	NA
SATURN (2010)[37]	388	Erlotinib vs. Placebo	Direct sequencing
EGFR-TKIs + chemotherapy vs. chemotherapy alone			
First-line therapy			
INTACT 1 (2004)[38,39]	280	Gefitinib + CisG vs. CisG	Direct sequencing
INTACT 2 (2004)[40,39]		Gefitinib + CP vs. CP	
TALENT (2007)[41,42]	NA	Erlotinib + CisG vs. CisG	NA
TRIBUTE (2005)[43]	198	Erlotinib + CP vs. CP	Direct sequencing
Maintenance therapy			
ATLAS (2013)[44]	295	Erlotinib + B vs. B	NA

*EGFR mutation based on exon 19 and exon 21 only.

†Trials reported in abstract format.

ARMS indicates amplification refractory mutation system; B, bevacizumab; CG, carboplatin-gemcitabine; CisD, cisplatin-docetaxel; CisG, cisplatin-gemcitabine; CisPem, cisplatin-pemetrexed; CP, carboplatin-paclitaxel; CV, carboplatinvenorelbine; D, docetaxel; EGFR +, presence of epidermal growth factor receptor mutation; EGFR–, absence of epidermal growth factor receptor mutation; G, gemcitabine; MS, mass spectrometry; NA, not available; PCR, polymerase chain reaction; PEM, pemetrexed; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

PFS

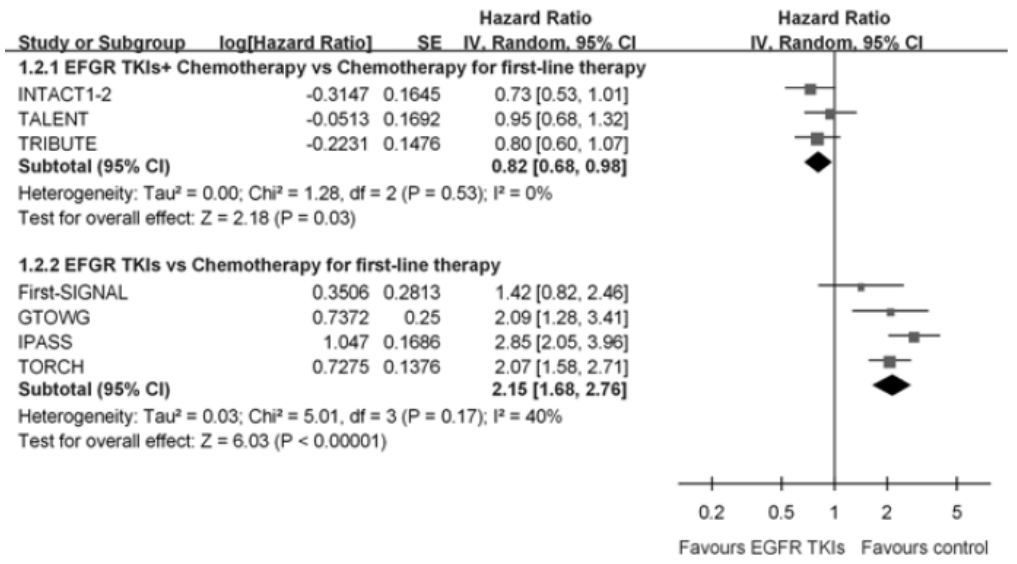


Meta-analysis of the treatment effects (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors [EGFR-TKIs] arms vs. control) on progression-free survival in patients with wild-type EGFR advanced non–small cell lung cancer. Random, random-effects model.

TABLE 2. Subgroup Analyses for EGFR-TKIs Versus Chemotherapy

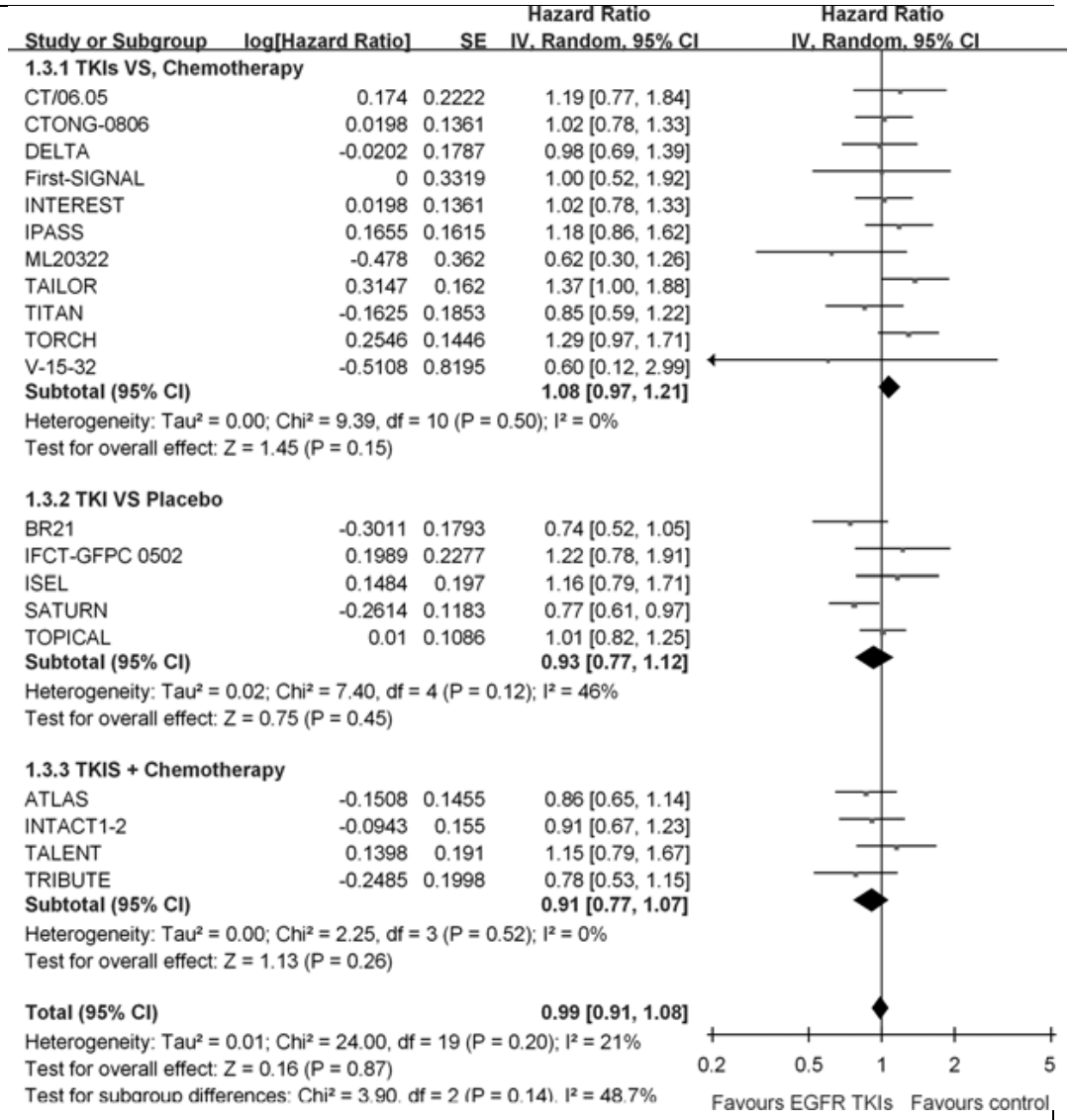
			Progression-free Survival		Heterogeneity Within Subgroups	
	No. Trials	No. Patients With Wild EGFR	HR (95% CI)	*P*	I^2 (%)	*P*
Trials of more than 50 patients with WT EGFR (N = 10)						
Line of treatment						
First-line	4	541	2.15 (1.68, 2.76)	<0.001	40	0.17
Second/third-line	6	1100	1.35 (1.13, 1.61)	<0.001	43	0.12
Subgroup heterogeneity (*P* = 0.018)						
Kinds of agents						
Erlotinib	6	1001	1.47 (1.17, 1.86)	0.001	65	0.01
Gefitinib	4	640	1.79 (1.19, 2.68)	0.005	80	0.002
Subgroup heterogeneity (*P* = 0.396)						
EGFR analysis method						
Direct sequencing only	5	688	1.51 (1.21, 1.89)	<0.001	41	0.15
More sensitive platform	5	953	1.63 (1.17, 2.29)	0.004	83	<0.001
Subgroup heterogeneity (*P* = 0.772)						
All included trials (N = 13)						
Line of treatment						
First-line	5	577	1.65 (1.06, 2.58)	0.03	82	<0.001
Second/third-line	8	1164	1.25 (1.02, 1.53)	0.03	55	0.03
Subgroup heterogeneity (*P* = 0.236)						
Kinds of agents						
Erlotinib	7	1037	1.33 (1.01, 1.76)	0.04	75	<0.001
Gefitinib	6	704	1.40 (0.92, 2.14)	0.12	81	<0.001
Subgroup heterogeneity (*P* = 0.801)						
EGFR analysis method						
Direct sequencing only	8	788	1.19 (0.88, 1.62)	0.26	70	0.002
More sensitive platform	5	953	1.63 (1.17, 2.29)	0.004	83	<0.001
Subgroup heterogeneity (*P* = 0.249)						

CI indicates confidence interval; HR, hazard ratio; EGFR, epidermal growth factor receptor; TKI, tyrosine kinase inhibitor; WT, wild-type.



Meta-analysis of the treatment effects (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors [EGFR-TKIs] alone or EGFR-TKIs combined with chemotherapy vs. standard platinum doublet chemotherapy as first-line treatment) on progression-free survival in patients with wild-type EGFR advanced non–small cell lung cancer. Random, random-effects model.

OS



Meta-analysis of the treatment effects (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors [EGFR-TKIs] arms vs. control) on overall survival in patients with wild-type EGFR advanced non–small cell lung cancer. Random, random-effects model.

4. Fazit der Autoren

Among patients with advanced NSCLC harboring WT EGFR, EGFR-TKIs were inferior to standard chemotherapy both for first-line treatment and for second-line/third-line treatment, but still superior to placebo in patients unfit for further chemotherapy. And, addition of EGFR-TKIs to chemotherapy could provide additive benefit over chemotherapy alone in such patients.

Qi WX et al., 2015 [45]. Anti-epidermal-growth-factor-receptor agents and complete

1. Fragestellung

We meta-analyze the incidence of complete response (CR) in advanced NSCLC patients treated with anti-EGFR agents and controls in randomized controlled trials (RCTs)..

2. Methodik

Population: advanced NSCLC

Interventionen und Komparatoren: anti-EGFR agents (erlotinib, gefitinib,

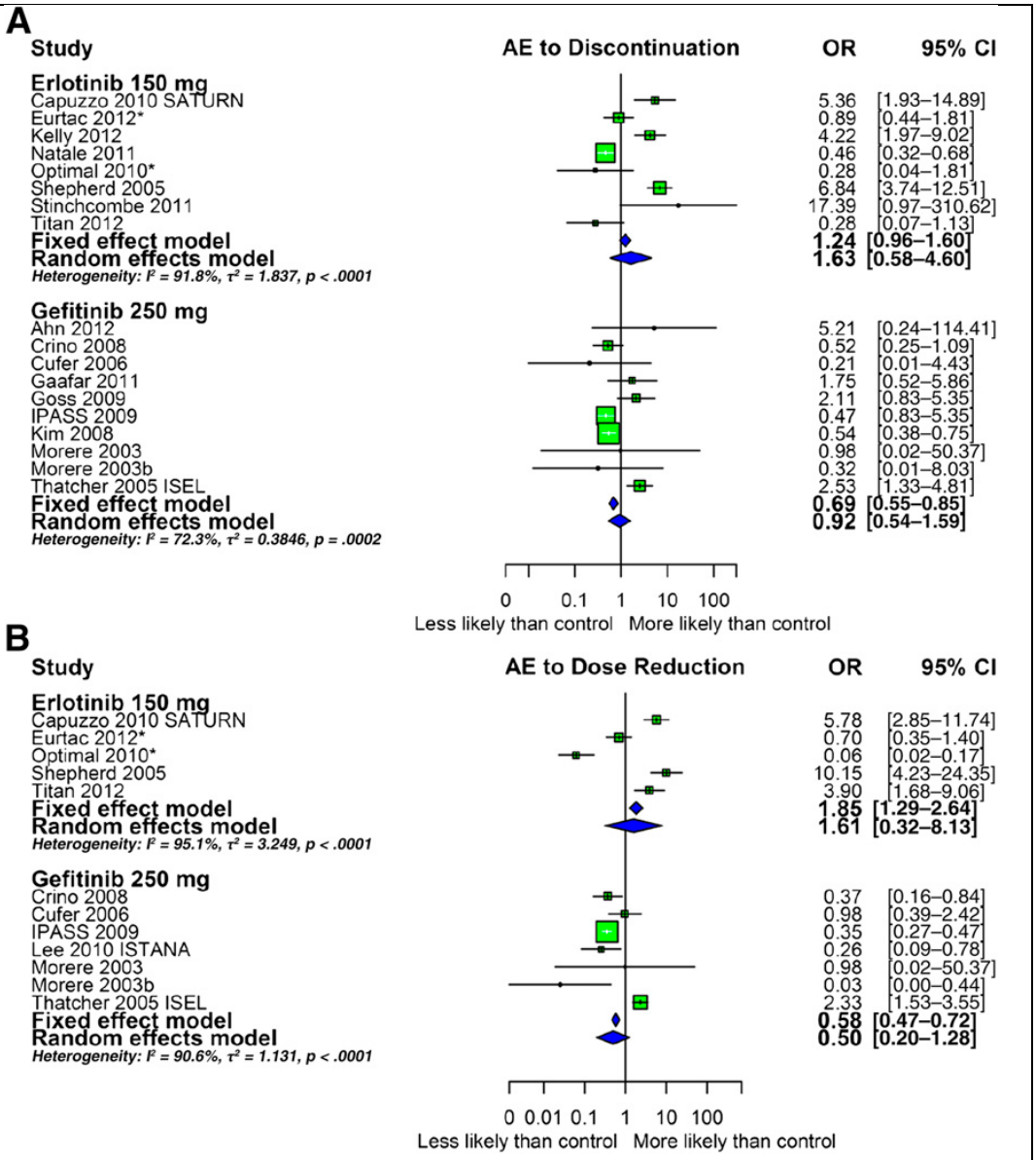
responses in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 17 phase III randomized controlled trials	and cetuximab) vs. other treatments (k.A.; siehe Ergebnisteil) ***Endpunkte*:** CR ***Suchzeitraum:*** bis 2013 ***Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):*** 25 (4467); RCT ***Qualitätsbewertung der Studien:*** Jadad Score ***Heterogenitätsuntersuchungen:*** Chi-Quadrat, I^2
	3 Ergebnisdarstellung Qualität der Studien: Jadad's score was three for nine studies and five for eight studies Table 2. Incidence and odds ratio of CR with anti-EGFR agents based on prespecified subgroups. Ersetzen durc

Groups	Studies, *n*	No. of CR/total patients, *n*		Incidence of CR, % (95% CI)		OR (95% CI)	*p* Value	*P* value for group difference
		EGFR-targeted agents	Control	EGFR-targeted agents	Control			
Overall	17	66/6803	18/5365	1.1 (0.7–1.7)	0.6 (0.4–0.9)	2.12 (1.28–3.49)	0.003	NA
Anti-EGFR agents								
Gefitinib	6	40/3227	9/2031	1.9 (1.4–2.6)	0.7 (0.4–1.3)	2.18 (1.07–4.47)	0.033	0.32
Erlotinib	9	17/2694	2/2446	0.9 (0.6–1.5)	0.3 (0.1–0.6)	4.09 (1.38–12.14)	0.011	
Cetuximab	2	9/882	7/888	1.4 (0.8–2.7)	0.9 (0.4–1.8)	1.33 (0.49–3.57)	0.58	
Treatment line								
First line	12	58/4432	17/3678	1.5 (1.0–2.3)	0.7 (0.5–1.1)	2.11 (1.22–3.63)	0.007	0.65
Second line	5	8/2371	1/1687	0.5 (0.3–0.9)	0.2 (0.1–0.6)	3.06 (0.65–14.36)	0.15	
Rate of female in arms[a]								
<50%	11	52/5558	16/4126	0.9 (0.6–1.6)	0.6 (0.4–1.0)	1.97 (1.12–3.45)	0.019	0.45
≥50%	5	14/1049	2/1026	1.8 (0.8–4.2)	0.4 (0.1–1.2)	3.77 (1.09–13.08)	0.036	
Rate of adenocarcinoma in arms								
<50%	5	24/2782	10/1936	1.0 (0.5–1.9)	0.7 (0.3–1.5)	1.60 (0.77–3.30)	0.21	0.23
≥50%	12	42/4021	8/3429	1.2 (0.7–2.1)	0.4 (0.2–0.8)	3.00 (1.46–6.18)	0.003	
Rate of Asian patients in arms								
<50%	12	51/5612	15/4196	0.9 (0.5–1.6)	0.6 (0.4–1.0)	1.98 (1.12–3.49)	0.019	0.41
≥50%	5	15/1191	3/1169	1.6 (0.7–3.6)	0.4 (0.2–1.1)	3.41 (1.06–10.97)	0.04	
Rate of non-smokers in arms[b]								
<50%	9	20/4142	8/3435	0.6 (0.3–1.1)	0.4 (0.2–0.8)	1.87 (0.84–4.16)	0.13	0.61
≥50%	6	17/1275	3/1251	1.7 (0.9–3.4)	0.4 (0.2–1.1)	3.58 (1.20–10.66)	0.022	
Rate of EGFR mutation in arms								
100%	3	9/281	0/268	3.3 (1.7–6.3)	0	6.47 (1.14–36.62)	0.035	0.20
<50% or unknown	14	57/6522	18/5097	0.9 (0.6–1.4)	0.6 (0.4–0.9)	1.98 (1.16–3.38)	0.013	

CR, complete response; OR, odds ratio.
[a]One RCT did not reported the percentage of female patients in groups.
[b]Two RCTs did not reported the percentage of non-smoking patients in groups.

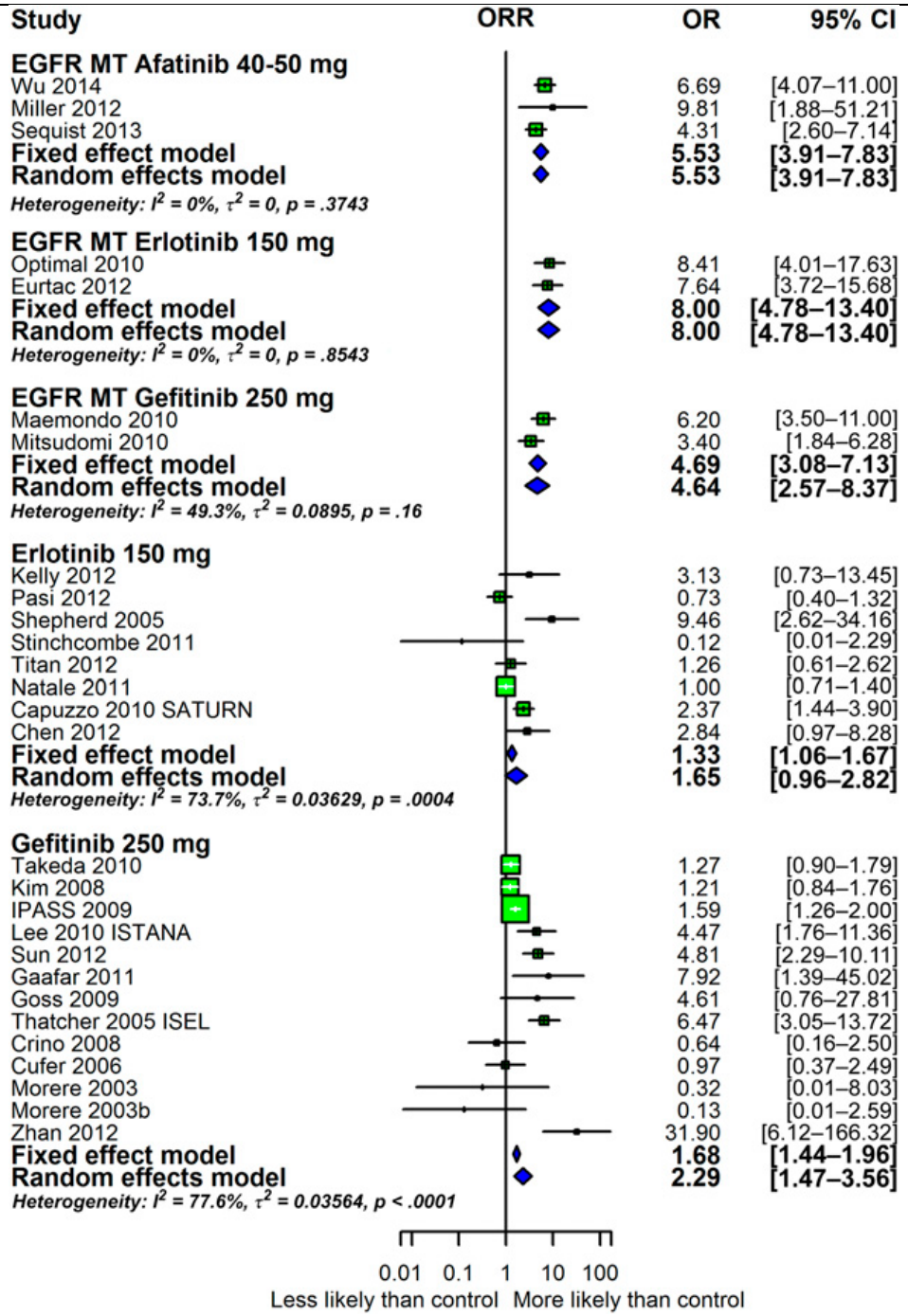
	4. Fazit der Autoren Although CR is a rare event in advanced NSCLC, the use of EGFR-targeted agents significantly increase the odds ratio of obtaining a complete response when compared to controls, especially for patients with EGFR mutations. Further studies are needed to investigate whether the increase of CR with anti-EGFR therapy would be translated into survival benefits.
Burotto M, et al., 2015 [7]. Gefitinib and Erlotinib in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Toxicity	**1. Fragestellung** The objective of this study was to compare the efficacy and toxicity of erlotinib, gefitinib, and afatinib in NSCLC.
	2. Methodik **Population**: advanced or metastatic stage IIIB or IV NSCLC according to the sixth American Joint Committee on Cancer classification **Intervention**: erlotinib or gefitinib **Komparatoren**: control arm did not receive erlotinib, gefitinib, or any other TKI **Endpunkte**: primär: PFS or OS; sekundär: nicht spezifiziert **Suchzeitraum**: 01/2003 – 12/2013

and Efficacy of Randomized Clinical Trials	**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** Erlotinib: 12/4 227, Gefitinib: 16/7 043 **Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad-Score (phase II and phase III randomized studies; the treatment arm receiving the EGFR TKI had <40 patients) **Heterogenitätsuntersuchungen**: chi-square test
	3. Ergebnisdarstellung • trials had median/mean Jadad scores of 3/3.5 and 3/3 for gefitinib and erlotinib, respectively • 12 erlotinib reports included 7 phase III and 5 randomized phase II trials • 16 gefitinib studies were 11 phase III and 5 randomized phase II trials • for efficacy analyses comparing median OS and PFS distributions in the experimental arms of the erlotinib and gefitinib studies, we also analyzed trials according to the characteristics of the patients enrolled and the line of treatment, using the following groups: o monotherapy in second line, o monotherapy in first line (including the four trials in patient with mutated EGFR), o maintenance or consolidation in first line, o and monotherapy in the elderly population. **Toxitizität** • There is no direct comparison between erlotinib and gefitinib. • Clinical toxicities, including pruritus, rash, anorexia, diarrhea, nausea, fatigue, mucositis, paronychia, and anemia, were similar between erlotinib and gefitinib, although somestatistical differences were observed.



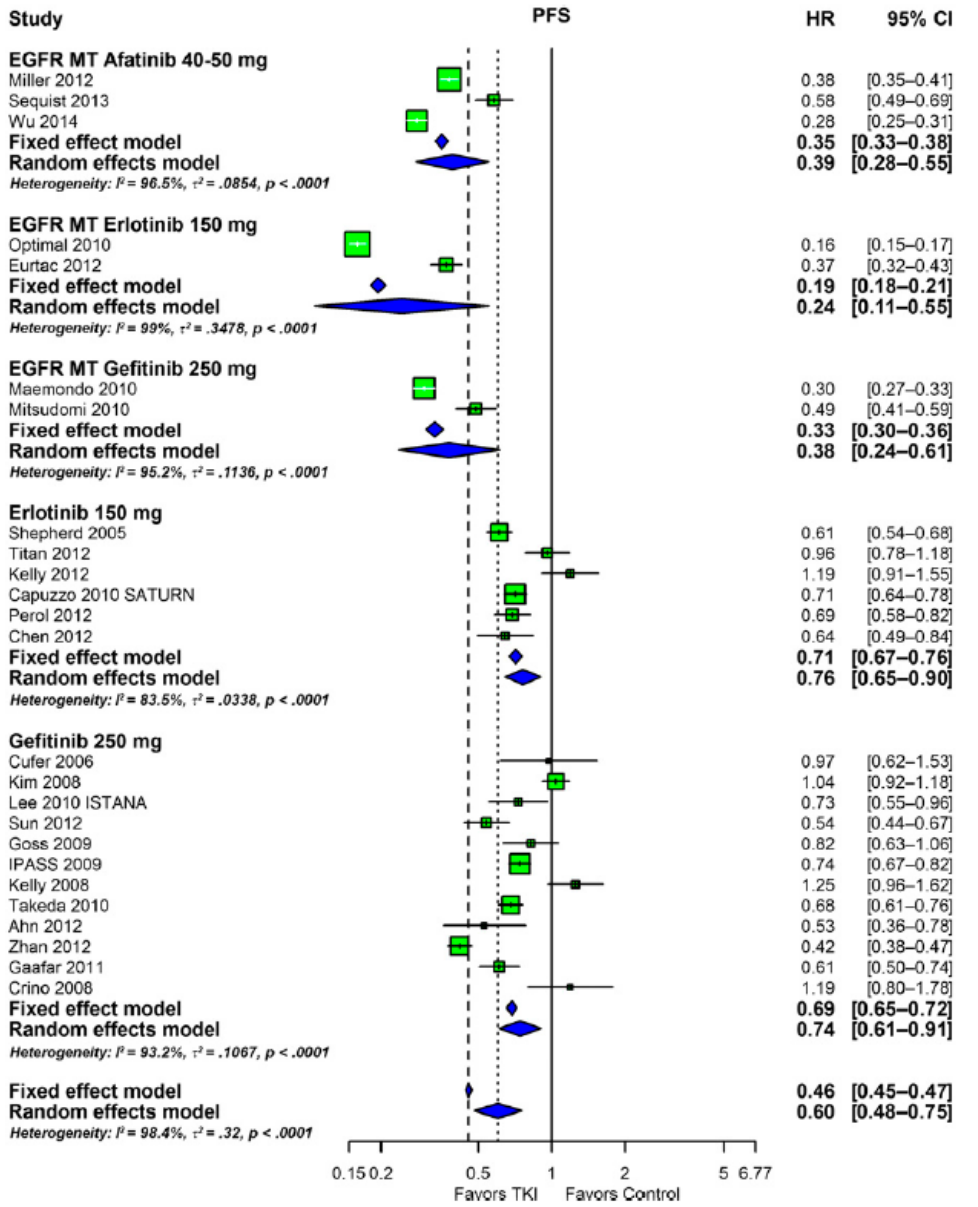
Forest plot depicting the meta-analysis using fixed-and random-effects models for drug discontinuation and dose reduction due to adverse events. An OR>1 indicates that the outcome was morelikely to occur in the arm receiving the tyrosine kinase inhibitor. (A): OR for drug discontinuation. (B): OR for dose reduction.

ORR



Forest plot depicting the efficacy of afatinib, erlotinib, and gefitinib in the studies evaluated as measured by ORR. An OR of > 1indicates that the arm with the tyrosine kinase inhibitor (TKI) performed better. An OR of <1 indicates that the arm with the TKI performed worse.The three groups at the top designated EGFRMT are studies that enrolled only patients with tumors harboring mutations in EGFR. The two groups at the bottom represent erlotinib and gefitinib studies conducted in all patients without prior determination of EGFR status.

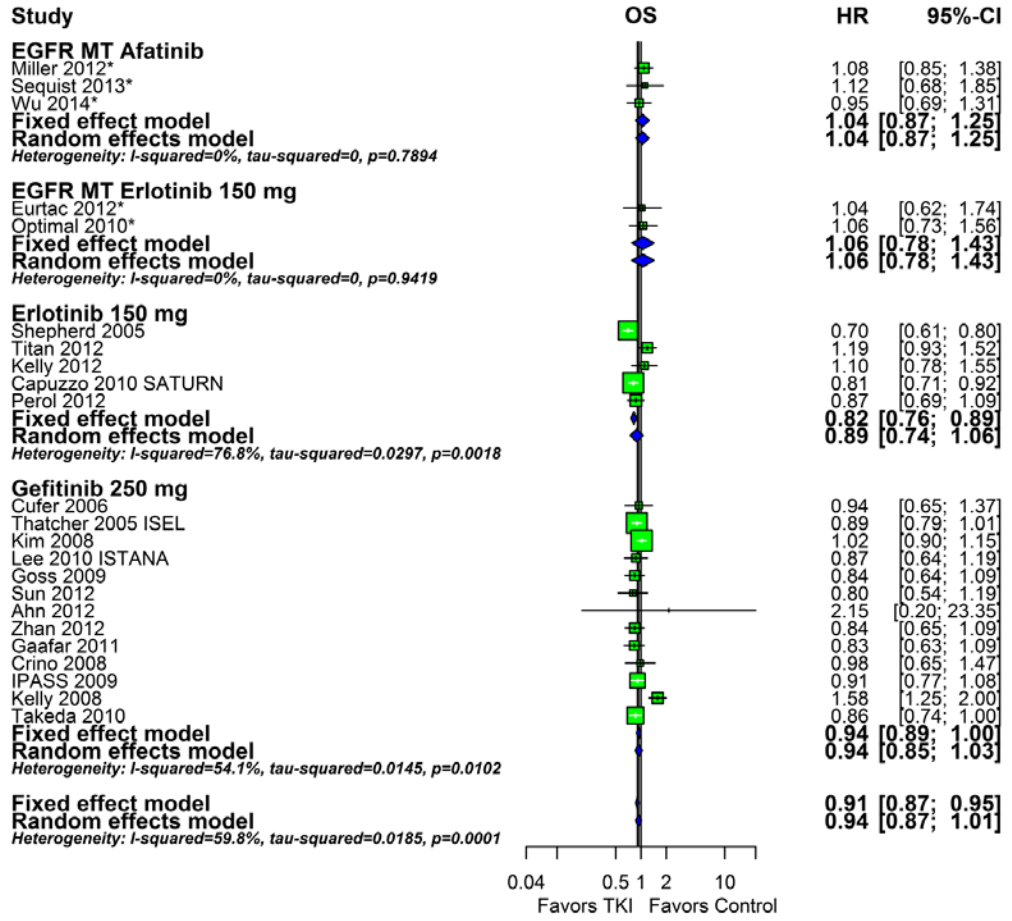
PFS



Forest plot depicting the meta-analysis of the PFS HR outcome. An odds ratio of <1 indicates that the arm with the tyrosine kinase inhibitor performed better than the control.

OS

- OS outcomes have poorer hazard ratios than those for PFS


Study
OS
HR
95%-CI
EGFR MT Afatinib
Miller 2012* 1.08 [0.85; 1.38]
Sequist 2013* 1.12 [0.68; 1.85]
Wu 2014* 0.95 [0.69; 1.31]
Fixed effect model 1.04 [0.87; 1.25]
Random effects model 1.04 [0.87; 1.25]
Heterogeneity: I-squared=0%, tau-squared=0, p=0.7894
EGFR MT Erlotinib 150 mg
Eurtac 2012* 1.04 [0.62; 1.74]
Optimal 2010* 1.06 [0.73; 1.56]
Fixed effect model 1.06 [0.78; 1.43]
Random effects model 1.06 [0.78; 1.43]
Heterogeneity: I-squared=0%, tau-squared=0, p=0.9419
Erlotinib 150 mg
Shepherd 2005 0.70 [0.61; 0.80]
Titan 2012 1.19 [0.93; 1.52]
Kelly 2012 1.10 [0.78; 1.55]
Capuzzo 2010 SATURN 0.81 [0.71; 0.92]
Perol 2012 0.87 [0.69; 1.09]
Fixed effect model 0.82 [0.76; 0.89]
Random effects model 0.89 [0.74; 1.06]
Heterogeneity: I-squared=76.8%, tau-squared=0.0297, p=0.0018
Gefitinib 250 mg
Cufer 2006 0.94 [0.65; 1.37]
Thatcher 2005 ISEL 0.89 [0.79; 1.01]
Kim 2008 1.02 [0.90; 1.15]
Lee 2010 ISTANA 0.87 [0.64; 1.19]
Goss 2009 0.84 [0.64; 1.09]
Sun 2012 0.80 [0.54; 1.19]
Ahn 2012 2.15 [0.20; 23.35]
Zhan 2012 0.84 [0.65; 1.09]
Gaafar 2011 0.83 [0.63; 1.09]
Crino 2008 0.98 [0.65; 1.47]
IPASS 2009 0.91 [0.77; 1.08]
Kelly 2008 1.58 [1.25; 2.00]
Takeda 2010 0.86 [0.74; 1.00]
Fixed effect model 0.94 [0.89; 1.00]
Random effects model 0.94 [0.85; 1.03]
Heterogeneity: I-squared=54.1%, tau-squared=0.0145, p=0.0102
Fixed effect model 0.91 [0.87; 0.95]
Random effects model 0.94 [0.87; 1.01]
Heterogeneity: I-squared=59.8%, tau-squared=0.0185, p=0.0001
0.04
0.5
1
2
10
Favors TKI
Favors Control

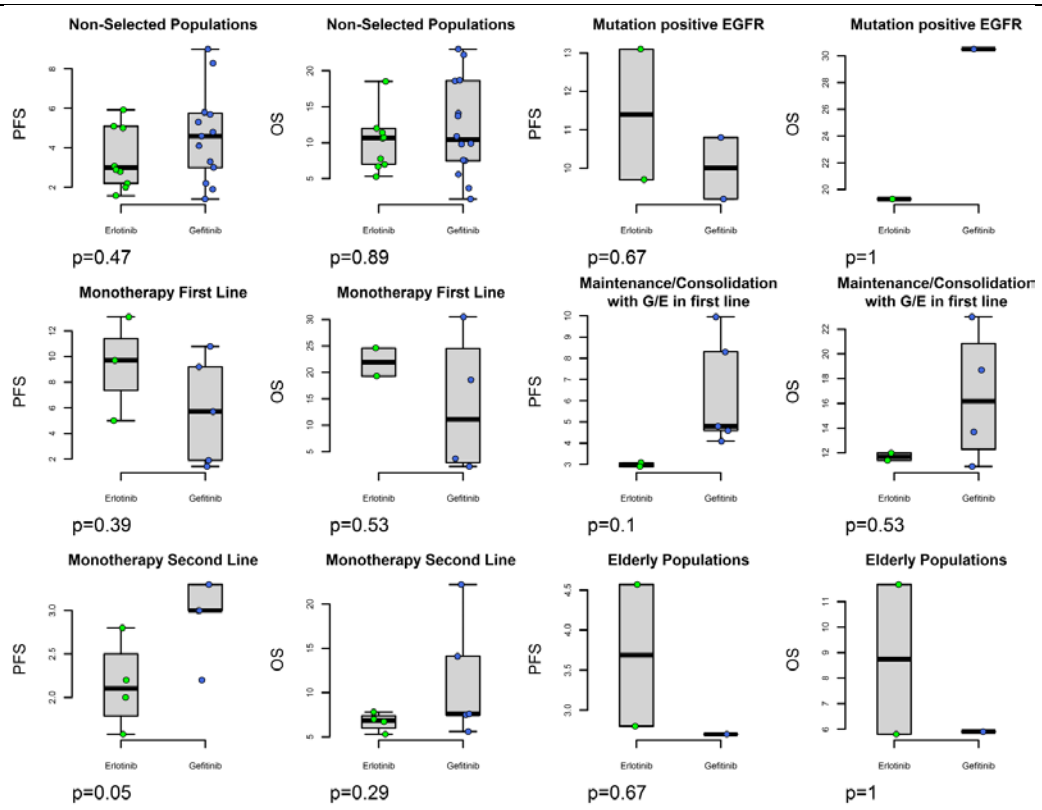


Figure S8: Efficacy analysis in all studies and in various subgroups comparing the efficacy of erlotinib and gefitinib. Results are presented for both reported median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) distributions. Boxplots depict the distributions, including the following attributes: the median (solid bar), interquartile range (IQR, box), the range as 1.5 times the IQR (dashed line, excluding any outliers), and the individual study data overlaid as scatterplots.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Gefitinib has similar activity and toxicity compared with erlotinib and offers a valuable alternative to patients with NSCLC. Afatinib has similar efficacy compared with erlotinib and gefitinib in first-line treatment of tumors harboring EGFR mutations but may be associated with more toxicity, although further studies are needed. Gefitinib deserves consideration for U.S. marketing as a primary treatment for EGFR-mutant NSCLC.
Limitationen:

- no head-to-head comparisons
- heterogeneity within subgroups for certain outcomes (i.e., variation between studies exists beyond that forwhich treatment group accounts)
- some might argue the 150-mg erlotinib dose is the maximum tolerated dose but that the 250-mg gefitinib dose is not, and this may “penalize” erlotinib; however, these are the approved doses and the doses for which data were available
- inclusion of patients with and without mutations makes analysis more difficult

5. Anmerkungen der FB Med:

- *Phase II Studien eingeschlossen, Jadad Score aber insgesamt gering*
- *DISCLOSURES: The authors indicated no financial relationships.*

Perez-	**1. Fragestellung**

Moreno MA et al., 2014 [42]. Systematic review of efficacy and safety of pemetrexed in non-small-cell-lung cancer	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 adenocarcima or large cell) and to assess safety according to concomitant therapy administered.
	2. Methodik **Population**: NSCLC, Population: age 18 years or older patients **Intervention**: pemetrexed **Komparator**: Other available therapies **Endpunkte**: Nicht vorab spezifiziert **Suchzeitraum**: 04/ 2004 is 04/ 2012 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 5/ 3 541, nur RCTs **Qualitätsbewertung der Studien:** specific assessment scales, Critical Appraisal Skills Program (CASP) adapted for CASP Spain
	3. Ergebnisdarstellung Studienqualität: moderate bis high First line • 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 Second line • no significant differences in terms of efficacy and safety for pemetrexed treatment versus other chemotherapy options adverse reactions • most frequent: hematological, gastrointestinal and neurological • all significantly less frequent with pemetrexed versus other alternative therapies, except for liver toxicity.
	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. **5. Anmerkungen der FB Med:** • supported by the Health Department of the Spanish Government. (Investigacio´n Clı´nica Independiente. Ministerio de Sanidad y Polı´tica Social). • The authors declare that they have no conflicts of interest.
Shi L et al., 2014 [53].	**1. Fragestellung** We performed a systematic review and meta-analysis to determine the incidence and

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	the relative risk (RR) associated with the use of gefitinib and erlotinib.
	2. Methodik **Population**: Patients with advanced NSCLC, assigned to treatment with gefitinib or erlotinib **Intervention**: Gefitinib oder Erlotinib **Komparator**: Platinbasierte Chemotherapie, Pemetrexed, Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin oder Placebo **Endpunkte**: Overall incidence of interstitial lung disease (ILD) **Suchzeitraum**: Januar 2000 bis Oktober 2012 **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. 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.
Lee JK, et al. 2014 [34]. 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	**1. Fragestellung** Current guidelines recommend both epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and cytotoxic chemotherapy drugs as standard treatment options for patients with wild-type (WT) EGFR who were previously treated for non–small cell lung cancer (NSCLC). However, it is not clear that EGFR TKIs are as efficacious as chemotherapy in patients with WT EGFR. **2. Methodik** **Population**: Patients with advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrentdisease (stage IV) **Intervention**: first-generation EGFR TKI (erlotinib and gefitinib), alle Therapielinien **Komparator**: chemotherapy **Endpunkte**: OS, OR, PFS **Suchzeitraum**: bis 12/2013 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 11/1 605 **Qualitätsbewertung der Studien**: Risk of bias assessment **Heterogenitätsuntersuchungen**: I^2 **3. Ergebnisdarstellung** • 4 trials in first-line settings, 4 in second-line, 3 in second- or later-line settings • all 11 trials open-labeled

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[43]	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.

PFS

- significantly longer PFS with chemotherapy than with TKI in the patients with WT

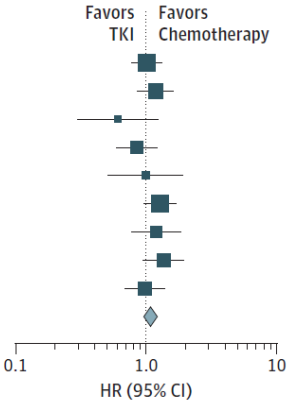
EGFR (HR, 1.41; 95% CI, 1.10-1.81); significant statistical heterogeneity noted (I^2 = 79.1%)

OS

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

B Overall survival

Source	No. of Patients With WT *EGFR* TKI	No. of Patients With WT *EGFR* Chemotherapy	HR (95% CI)	Weight, %
INTEREST,[12,27] 2008 and 2010	119	134	1.02 (0.78-1.33)	20.28
IPASS,[5,28] 2009 and 2011	91	85	1.18 (0.86-1.63)	14.12
ML20322,[29] 2012	21	15	0.62 (0.30-1.24)	2.87
TITAN,[13] 2012	75	74	0.85 (0.59-1.22)	10.94
First-SIGNAL,[30] 2012	27	27	1.00 (0.52-1.91)	3.44
TORCH,[14] 2012	119	117	1.29 (0.97-1.71)	17.96
CT/06.05,[32] 2013	55	57	1.19 (0.77-1.84)	7.61
TAILOR,[15] 2013	109	110	1.28 (0.95-1.96)	11.01
DELTA,[33] 2013	109	90	0.98 (0.69-1.39)	11.77
Overall: I^2 = 0%; P = .496	725	709	1.08 (0.96-1.22)	100



Subgruppen

Subgroup	No. of Trials	No. of Patients With WT *EGFR* TKI	No. of Patients With WT *EGFR* Chemotherapy	Progression-Free Survival, HR (95% CI)	Heterogeneity Within Subgroups I^2, %	Heterogeneity Within Subgroups P Value
Line of treatment						
First[5,14,28-30]	4	258	244	1.53 (0.87-2.69)	86.6	<.001
Second or later[12,13,15,27,31-34]	6	498	493	1.34 (1.09-1.65)	55.2	.048
Subgroup difference: P = .58						
Experimental drug						
Erlotinib[13-15,29,32,33]	5	433	406	1.33 (0.97-1.81)	76.7	.002
Gefitinib[5,12,27,28,30,31,34]	5	323	331	1.49 (0.95-2.33)	83.9	<.001
Subgroup difference: P = .67						
Ethnicity						
Asian-dominant[5,28-31,33,34]	6	347	313	1.30 (0.82-2.06)	85.2	<.001
White-dominant[12-15,27,32]	4	409	424	1.47 (1.15-1.87)	65.1	.04
Subgroup difference: P = .78						
EGFR mutation analysis method						
Direct sequencing-only[12,13,27,29-32,34]	6	328	335	1.12 (0.79-1.58)	73.3	.002
More sensitive platform[5,14,15,28,33]	4	428	402	1.84 (1.35-2.52)	78.7	.003
Subgroup difference: P = .11						

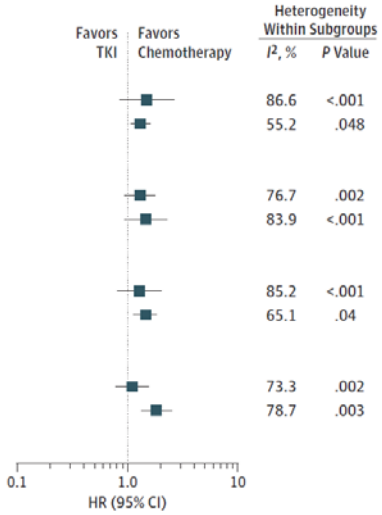


Figure 4. Subgroup Analyses for Progression-Free Survival According to the Line of Treatment (First vs Second or Later), EGFR TKI Agents, Ethnicity, and *EGFR* Mutation Analysis Methods for Patients WithWT *EGFR*

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

Limiatationen:

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

5. Anmerkungen der FB Med

	• Auswertungen nach Wirkstoff und Therapielinie (und EGFR-Mutationsstatus) erfolgte nicht • supported in part by National Research Foundation of Korea (NRF) grants funded by the Korean government (2010-0009563, 2012-0000994). • Dr D.-W. Kim reports having received grants from the Korean government and personal fees from Pfizer, Lilly, and Novartis. Dr S.-H. Lee reports having received personal fees from Pfizer, Novartis, Bayer, and GlaxoSmithKline. No *other disclosures were reported.*
Qi WX et al., 2013 [46]. Incidence and risk of treatment-related mortality in cancer patients treated with EGFR-TKIs: a meta-analysis of 22 phase III randomized controlled trials	**1. Fragestellung** Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) have become the cornerstone in the treatment of lung cancers that harbor EGFR mutations, but also play an important role in the treatment of other lung cancers and have been investigated among various types of solid tumors. However, these drugs have been associated with an increase in the risk of potentially life-threatening adverse event, such as arterial and venous thrombotic events. We performed a meta-analysis to determine the incidence and risk of fatal adverse events (FAEs) in cancer patients treated with EGFR-TKIs.
	2. Methodik ***Population:*** *Cancer patients* ***Interventionen und Komparatoren:*** EGFR-TKIs (erlotinib and gefitinib) vs. non-EGFRTKIs-containing therapy ***Endpunkte*:** incidence and risk of FAEs associated with the clinical use of EGFR-TKIs ***Suchzeitraum:*** 1/1990 – 12/2012 ***Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):*** 22 (13825), prospective phase III RCTs; (EGFR-TKIs: n = 7508; non-EGFR-TKIs: n = 6317) ***Qualitätsbewertung der Studien:*** Jadad-Scale ***Heterogenitätsuntersuchungen:*** Random effects models were used regardless of the actual inter-study heterogeneities, which were quantified using the chi-Quadrat-based Q statistic
	3. Ergebnisdarstellung Relative risk of fatal adverse events associated with EGFR-TKIs versus non-EGFR-TKIs therapy

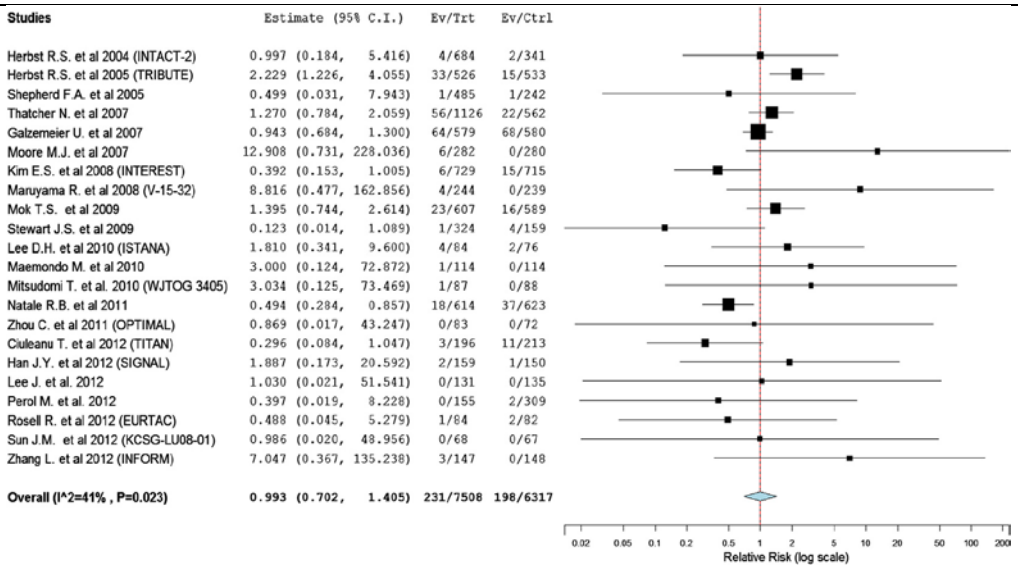


Table 1 Incidence and relative risk of FAEs with EGFR-TKIs according to prespecified subgroups.

Groups	Studies, *n*	Fatal adverse events, *n*/total, *n*		Incidence of fatal adverse events, % (95%CI)		RR (95%CI)	*p* Value
		EGFR-TKIs	Control	EGFR-TKIs	Control		
Tumor type							
NSCLC	19	224/6771	194/5743	2.1 (1.3–3.3)	2.1 (1.3–3.4)	1.00 (0.72–1.40)	0.98
Pancreatic cancer	1	6/282	0/280	2.1 (1.0–4.7)	0.2 (0–2.8)	12.91 (0.73–228.05)	0.08
Head and neck cancer	1	1/324	4/159	0.3 (0–2.2)	2.5 (0.9–6.5)	0.12 (0.01–1.09)	0.06
Biliary-tract cancer	1	0/135	0/131	0	0	–	–
EGFR-TKIs							
Erlotinib	10	105/4373	62/3248	1.7 (1.0–2.9)	1.9 (1.2–2.9)	1.13 (0.72–1.78)	0.60
Gefitinib	12	126/3135	136/3069	2.2 (1.1–4.3)	2.5 (1.3–4.9)	0.87 (0.50–1.51)	0.61
Country							
Asia	10	38/1724	19/1678	2.2 (1.4–3.5)	1.2 (0.6–2.4)	1.65 (0.98–2.78)	0.058
Non-Asia	12	193/5784	179/4639	1.9 (1.1–3.5)	2.6 (1.5–4.5)	0.80 (0.51–1.25)	0.32
EGFR-TKIs-based regimens							
Monotherapy	17	124/5306	113/4448	1.7 (1.1–2.7)	2.2 (1.5–3.3)	0.83 (0.54–1.29)	0.41
Combinations	5	107/2202	85/1869	2.9 (1.1–7.1)	1.6 (0.4–6.2)	1.48(0.75–2.92)	0.26
Treatment strategy							
First-line	12	191/4462	126/3526	2.7 (1.6–4.4)	1.8 (0.9–3.6)	1.22 (0.98–1.52)	0.08
Salvage treatment	8	37/2744	70/2334	1.4 (0.7–2.7)	2.6 (1.4–4.7)	0.51 (0.29–0.87)	0.013
Maintenance	2	3/302	2/457	1.3 (0.3–6.0)	0.6 (0.2–1.9)	1.71 (0.10–28.59)	0.71
Controlled therapy							
Placebo	3	60/1758	23/952	1.7 (0.4–7.2)	1.1 (0.2–7.0)	1.29 (0.81–2.07)	0.29
Active therapy	19	171/5750	175/5365	1.8 (1.1–3.0)	1.9 (1.2–3.3)	0.94 (0.63–1.41)	0.76
Overall	22	231/7508	198/6317	1.9 (1.2–2.9)	1.9 (1.2–3.0)	0.99 (0.70–1.41)	0.97

Abbreviations: NSCLC, non-small-cell lung cancer; EGFR-TKIs, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In conclusion, this analysis suggests that the use of EGFR-TKIs does not increase the risk of FAEs in patients with advanced solid tumors, and EGFR-TKIs are safety and tolerable for cancer patients, especially for those previously treated patients.

5. Hinweise der FBMed

- 3 von 22 Studien umfassen nicht NSCLC
- Vergleichstherapien (19 /22 Studien vergelichen gegen aktive Kontrolle) sind nicht spezifiziert bzw. näher ausgewertet

Zhou H et al., 2013 [64]. Chemotherapy with or without gefitinib in

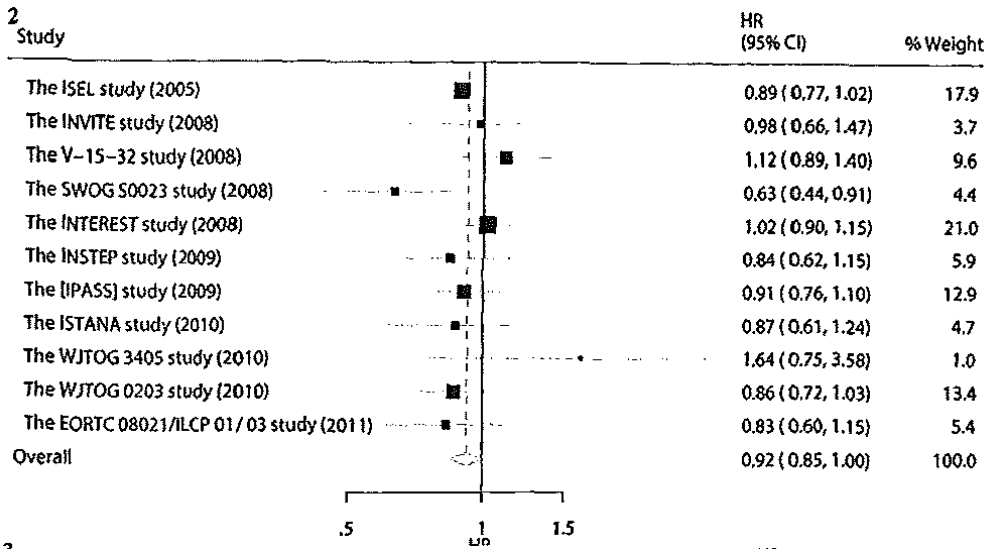
1. Fragestellung

Gefitinib is wldely used in patlents with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC), in whom chemotherapy had failed. Previous triais reported inconsistent flndings regarding the efficacy of gefitinib on overall survival (OS) and progression free survival (PFS). This study was to evaluate the effects of chemotherapy plus gefitinib versus

patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 6,844 patients	chemotherapy alone on survival of patients with NSCLC.
	2. Methodik ***Population:*** advanced NSCLC ***Interventionen und Komparatoren:*** Gefitinib vs. [Kontrolle nicht präspezifiziert] ***Endpunkte*:** PFS, OS, ORR, UE ***Suchzeitraum:*** bis 20.01.2012 ***Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):*** 12 (6844) ***Qualitätsbewertung der Studien:*** Jadad Score ***Heterogenitätsuntersuchungen:*** Chi square Test and I-squared statistic. Statistical heterogeneity was considered significant when $P < 0.10$.
	3. Ergebnisdarstellung **Table 1.** Baseline characteristics for included trials

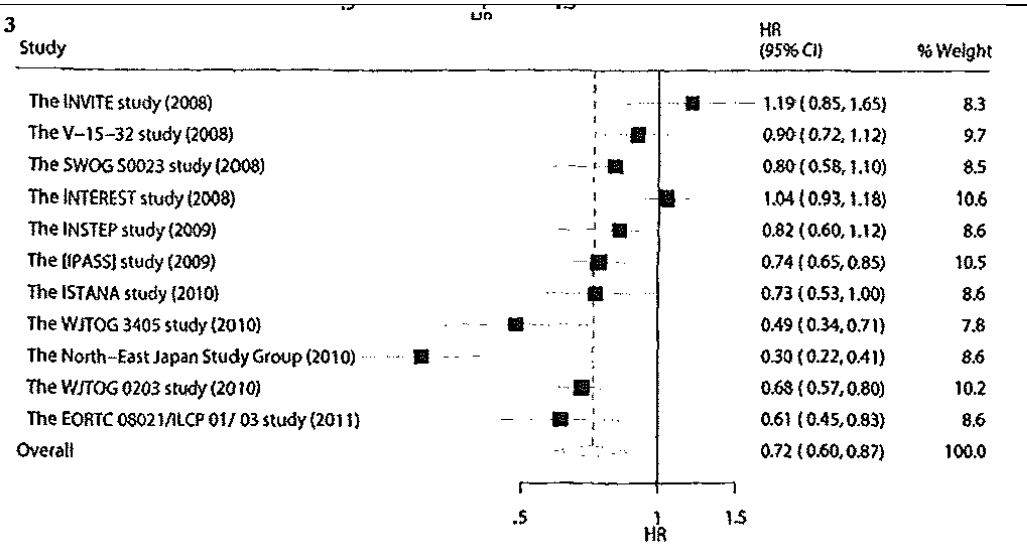
Trials	Number of Patients	Median age (years)	Sex, male (%)	Stage IIIB or IV (%)	Intervention	Treatment status	Follow-up (months)	Main endpoint	Jadad score
ISEL (2005)[14]	1692	62	67	81	Gefitinib; placebo	Second line	7.2	OS, ORR	4
INVITE (2008)[15]	196	74	76	100	Gefitinib; vinorelbine	First line	20	OS, PFS, ORR	3
V-15-32 (2008)[16]	489	20 years or older	62	83	Gefitinib; docetaxel	First line	36	OS, PFS, ORR	3
SWOG S0023 (2008)[17]	243	61	63	52	Gefitinib; placebo	Second line	60	OS, PFS	3
INTEREST (2008)[18]	1466	61	65	79	Gefitinib; docetaxel	Second line	7.6	OS, PFS, ORR	4
INSTEP (2009)[19]	201	75	61	NG	Gefitinib; placebo	Second line	24	OS, PFS, ORR	4
IPASS (2009)[8]	1217	57	21	100	Gefitinib; carboplatin plus paclitaxel	First line	24	OS, PFS, ORR	4
ISTANA (2010)[9]	161	57	61	100	Gefitinib; docetaxel	Second line	15	OS, PFS, ORR	3
WJTOG 3405 (2010)[10]	172	64	31	59	Gefitinib; cisplatin plus docetaxel	Second line	40	OS, PFS, ORR	3
North-East Japan (2010)[11]	230	63	36	91	Gefitinib; paclitaxel and carboplatin	First line	42	PFS, ORR	4
WJTOG 0203 (2010)[12]	604	62	64	100	Gefitinib; platinum-doublet chemotherapy	First line	60	OS, PFS, ORR	4
EORTC 08021/ILCP 01/03 (2011)[13]	173	62	77	100	Gefitinib; placebo	Second line	60	OS, PFS, ORR	4

OS



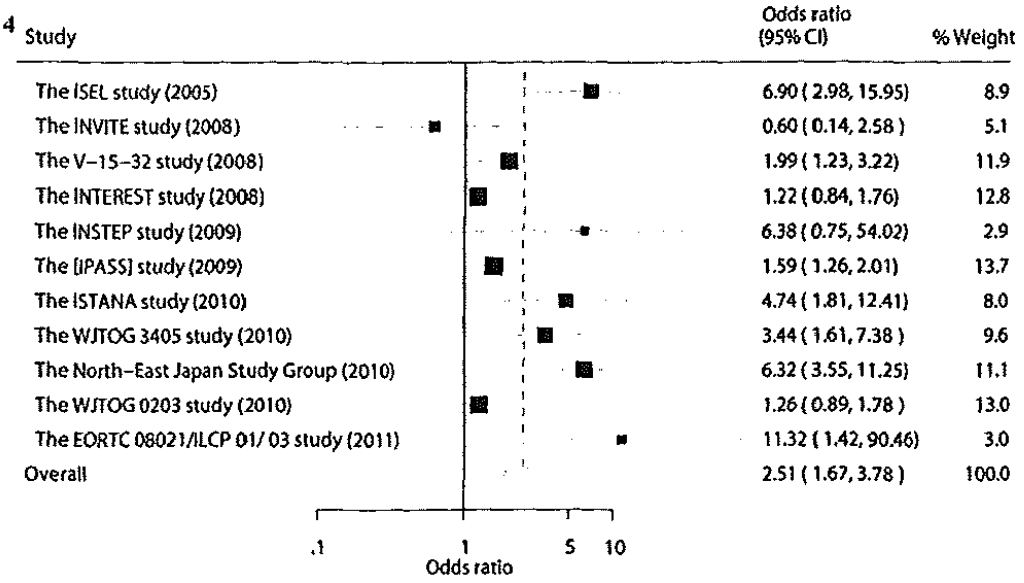
PFS

3


Study
HR (95% CI)
% Weight
The INVITE study (2008) 1.19 (0.85, 1.65) 8.3
The V–15–32 study (2008) 0.90 (0.72, 1.12) 9.7
The SWOG S0023 study (2008) 0.80 (0.58, 1.10) 8.5
The INTEREST study (2008) 1.04 (0.93, 1.18) 10.6
The INSTEP study (2009) 0.82 (0.60, 1.12) 8.6
The [IPASS] study (2009) 0.74 (0.65, 0.85) 10.5
The ISTANA study (2010) 0.73 (0.53, 1.00) 8.6
The WJTOG 3405 study (2010) 0.49 (0.34, 0.71) 7.8
The North–East Japan Study Group (2010) 0.30 (0.22, 0.41) 8.6
The WJTOG 0203 study (2010) 0.68 (0.57, 0.80) 10.2
The EORTC 08021/ILCP 01/ 03 study (2011) 0.61 (0.45, 0.83) 8.6
Overall 0.72 (0.60, 0.87) 100.0
.5
1
1.5
HR

ORR

4


Study
Odds ratio (95% CI)
% Weight
The ISEL study (2005) 6.90 (2.98, 15.95) 8.9
The INVITE study (2008) 0.60 (0.14, 2.58) 5.1
The V–15–32 study (2008) 1.99 (1.23, 3.22) 11.9
The INTEREST study (2008) 1.22 (0.84, 1.76) 12.8
The INSTEP study (2009) 6.38 (0.75, 54.02) 2.9
The [IPASS] study (2009) 1.59 (1.26, 2.01) 13.7
The ISTANA study (2010) 4.74 (1.81, 12.41) 8.0
The WJTOG 3405 study (2010) 3.44 (1.61, 7.38) 9.6
The North–East Japan Study Group (2010) 6.32 (3.55, 11.25) 11.1
The WJTOG 0203 study (2010) 1.26 (0.89, 1.78) 13.0
The EORTC 08021/ILCP 01/ 03 study (2011) 11.32 (1.42, 90.46) 3.0
Overall 2.51 (1.67, 3.78) 100.0
.1
1
5
10
Odds ratio

UE

Table 2. Summary of the odds ratios of all toxicities outcomes assessed

Outcomes	Included studies	*OR* and 95% *CI*	*P* values	Heterogeneity (%)	*P* values for heterogeneity
Rash	8–16,18,19	8.73 (6.13, 12.45)	<0.001	77	<0.001
Diarrhoea	8–16,18,19	2.63 (1.96, 3.52)	<0.001	73	<0.001
Nausea	8–10,12,14–16,18,19	0.47 (0.28, 0.79)	0.004	93	<0.001
Anorexia	8,9,11,12,14–16,18,19	0.70 (0.47, 1.06)	0.09	87	<0.001
Vomiting	8,9,11,12,14–16,18,19	0.88 (0.54, 1.45)	0.62	87	<0.001
Dry skin	8,9,11,12,14–16,18,19	10.37 (5.98, 18.01)	<0.001	64	0.004
Constipation	8–10,12,14–16,18,19	0.56 (0.40, 0.78)	<0.001	76	<0.001
Pruritus	8,9,14,16,19	3.03 (1.67, 5.49)	<0.001	79	<0.001
Pyrexia	14–16,18	0.79 (0.41, 1.53)	0.48	85	<0.001
Asthenic condition	8,9,14,15,18	0.45 (0.25, 0.80)	0.006	91	<0.001
Cough	9,13,14,18	0.94 (0.76, 1.17)	0.59	0	0.61
Dyspnea	9,10,13–15,18,19	0.96 (0.79, 1.17)	0.68	0	0.79
Stomatitis	8–10,12,14,16,18,	1.24 (0.77, 2.00)	0.38	79	<0.001
Hemoptysis	9,14	1.34 (0.86, 2.11)	0.20	0	0.37
Pneumonia	11–14,18,19	0.97 (0.70, 1.34)	0.85	13	0.33
Cancer pain	9,13,14	0.69 (0.37, 1.28)	0.24	31	0.23
Edema peripheral	14–16,18,19	0.47 (0.33, 0.68)	<0.001	38	0.17
Paronychia	8–10,14,16	14.00 (1.14, 171.75)	0.04	87	<0.001
Fatigue	10–13,15,16,19	0.35 (0.19, 0.63)	<0.001	78	<0.001
Anemia	10–13,15,18,19	0.29 (0.14, 0.61)	0.001	84	<0.001
Hypokalemia	13,15	0.34 (0.09, 1.34)	0.12	0	0.38
Neutropenia	10–13,15,16,18	0.05 (0.01, 0.28)	<0.001	98	<0.001
Leukopenia	10,12,15,16	0.08 (0.01, 0.69)	0.02	97	<0.001
Febrile neutropenia	8,12,15,16,18	0.19 (0.05, 0.70)	0.01	88	<0.001
Upper abdominal pain	9,15,19	0.61 (0.20, 1.82)	0.37	53	0.12
Abnormal hepatic function	13,16	5.76 (3.15, 10.55)	<0.001	0	0.68
Insomnia	9,16,19	1.36 (0.60, 3.10)	0.46	66	0.05
Alopecia	8–10,16,18	0.06 (0.05, 0.09)	<0.001	38	0.17
Myalgia	8,9,16,18	0.18 (0.14, 0.24)	<0.001	4	0.37
Neurotoxicity	8,9,13,16	0.19 (0.05, 0.65)	0.008	95	<0.001
Arthralgia	8,9,13	0.15 (0.04, 0.55)	0.004	83	0.003
Dyspepsia	9,11,13	0.45 (0.05, 3.89)	0.47	88	<0.001
Dizziness	9,13	1.09 (0.40, 2.93)	0.87	0	0.45
Sensory disturbance	10–12	0.13 (0.02, 0.77)	0.02	86	<0.001
Thrombocytopenia	10–13	0.37 (0.20, 0.71)	0.003	51	0.11

Table 3. Subgroup analysis for the effect of Gefitinib therapy on OS and PFS

Variables	Hazard ratio (*HR*)	*P* values	Heterogeneity (%)	*P* values for heterogeneity
OS				
Number of patients				
≥1000	0.95 (0.87–1.04)	0.266	16.1	0.304
<1000	0.90 (0.78–1.03)	0.110	32.2	0.171
Median age				
<64	0.92 (0.84–1.00)	0.061	36.1	0.141
≥64	0.96 (0.73–1.26)	0.761	19.5	0.289
Gender (male, %)				
>65%	0.95 (0.88–1.04)	0.282	0	0.414
<65%	0.90 (0.79–1.03)	0.126	39.5	0.128
Control drug				
Traditional chemotherapy	0.97 (0.89–1.06)	0.517	7.7	0.369
Placebo	0.85 (0.76–0.95)	0.004	0	0.397
Treatment status				
First line	0.94 (0.84–1.06)	0.319	11.9	0.333
Second line	0.90 (0.79–1.02)	0.085	40.0	0.125
Follow-up				
≥36 months	0.90 (0.73–1.12)	0.345	59.6	0.042
<36 months	0.94 (0.87–1.02)	0.124	0	0.666
Smoker				
Never smoker	0.76 (0.59–0.98)	0.034	19.0	0.291
Current/former smoker	–	–	–	–
Racial				
Asian	0.91 (0.78–1.06)	0.216	48.5	0.084
Non-Asian	0.87 (0.78–0.97)	0.015	0	0.409
Disease status (IIIB or IV)				
≥90%	0.88 (0.79–0.98)	0.025	0	0.964
<90%	0.96 (0.81–1.13)	0.593	62.6	0.030
Pre-existent diseases				
Adenocarcinoma	0.85 (0.76–0.95)	0.005	0	0.599
Non-adenocarcinoma	–	–	–	–
EGFR FISH				
Positive	1.14 (0.18–7.16)	0.14	87.9	0.004
Negative	0.89 (0.59–1.33)	0.59	0	0.539
Jadad score				
4	0.93 (0.86–0.99)	0.031	0	0.505
<4	0.94 (0.73–1.21)	0.646	55.2	0.063

	PFS Number of patients ≥1000 — 0.88 (0.63–1.23) — 0.447 — 92.8 — <0.001 <1000 — 0.68 (0.54–0.86) — 0.001 — 83.8 — <0.001 Mean age <64 — 0.70 (0.56–0.87) — 0.002 — 89.4 — <0.001 ≥64 — 0.79 (0.49–1.27) — 0.329 — 83.6 — 0.002 Gender (male, %) >65% — 0.92 (0.65–1.29) — 0.623 — 82.5 — 0.003 <65% — 0.66 (0.54–0.81) — <0.001 — 82.3 — <0.001 Drug Traditional chemotherapy — 0.71 (0.56–0.91) — 0.006 — 90.7 — <0.001 Placebo — 0.73 (0.61–0.89) — 0.001 — 7.7 — 0.339 Treatment status First line — 0.70 (0.51–0.95) — 0.024 — 90.9 — <0.001 Second line — 0.75 (0.58–0.95) — 0.017 — 79.6 — <0.001 Follow-up ≥36 months — 0.60 (0.45–0.81) — 0.001 — 86.2 — <0.001 <36 months — 0.88 (0.72–1.08) — 0.228 — 78.5 — 0.001 Smoker Never smoker — 0.48 (0.33–0.70) — <0.001 — 0 — 0.832 Current/former smoker — – — – — – — – Racial Asian — 0.62 (0.48–0.79) — <0.001 — 86.6 — <0.001 Non-Asian — 0.83 (0.63–1.08) — 0.161 — 64.5 — 0.037 Disease status (IIIB or IV) ≥90% — 0.66 (0.50–0.86) — 0.002 — 87.4 — <0.001 <90% — 0.81 (0.62–1.06) — 0.128 — 80.8 — 0.001 Pre-existent diseases Adenocarcinoma — 0.63 (0.42–0.93) — 0.021 — 76 — 0.041 Non-adenocarcinoma — – — – — – — – EGFR FISH Positive — 0.76 (0.22–2.65) — 0.665 — 91.0 — <0.001 Negative — 1.29 (0.53–3.15) — 0.579 — 90.9 — <0.001 Jadad score 4 — 0.67 (0.50–0.88) — 0.005 — 92.2 — <0.001 <4 — 0.80 (0.62–1.03) — 0.080 — 70.2 — 0.009
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Treatment wlth gefitinib had a clear effect on PFS and ORR, and it might contribute considerably to the OS. Furthermore, there was some evldence of benefit for gefitinib therapy among patlents with adenocarcinoma. **5. Hinweis der FBMed:** • Komparatoren unklar beschrieben bzw. stark zusammengefasst • Nicht alle Patienten waren sage IIIB oder IV (ca. 80%)
Al-Saleh K et al., 2012 [1]. Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis	**1. Fragestellung** To compare the efficacy of pemetrexed with that of other treatments in advanced NSCLC
	2. Methodik ***Population:*** advanced NSCLC ***Intervention:*** pemetrexed ***Komparator:*** other treatments or plecebo ***Endpunkte*****:** OS (survival outcome with a minimum follow up of 12 months ***Suchzeitraum:*** completed in the fourth week of January 2010 ***Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):*** 5/Range 146 – 1725 ***Qualitätsbewertung der Studien:*** nur RCT, accordance with the Cochrane handbook guidelines and GRADE ***Heterogenitätsuntersuchungen:*** Cochran Q and the I^2
	3. Ergebnisdarstellung

TABLE I Studies included in the meta-analysis

Reference	*Pts (n)*	*Regimen*	*Remarks*	*Grade and quality*
Hanna *et al.*, 2004 [11]	288	Docetaxel 75 mg/m² 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/m² every 21 days until disease progression (median number of cycles: 4)		No important imprecision Unlikely publication bias +++
Scagliotti *et al.*, 2008 [12]	863	Cisplatin 75 mg/m² on day 1 and gemcitabine 1250 mg/m² on days 1 and 8 for 6 cycles	First line PS 0–1	Moderate-high Few important study limitations No important inconsistencies
	862	Cisplatin 75 mg/m² and pemetrexed 500 mg/m² on day 1 for 6 cycles		Direct No important imprecision Unlikely publication bias ++++
Ciuleanu *et al.*, 2009 [14]	441	Pemetrexed 500 mg/m² 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
	222	Placebo		Direct No important imprecision Possible publication bias (sponsor heavily involved) +++
Grønberg *et al.*, 2009 [13]	217	Gemcitabine 1000 mg/m² 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
	219	Pemetrexed 500 mg/m² plus carboplatin AUC 5 for 4 cycles		Direct No important imprecision Unlikely publication bias +++
Obasaju *et al.*, 2009 [15]	74	Pemetrexed 500 mg/m² and carboplatin AUC 6 every 3 weeks for 6 cycles	First line Abstract only 3-Arm trial	Low Serious study limitations No important inconsistency
	72	Docetaxel 75 mg/m² and carboplatin AUC 6 every 3 weeks for 6 cycles		Direct Imprecision Unlikely publication bias +

PS = Performance status.

OS:

- pemetrexed superior to other treatments: HR: 0.89; 95%; CI: 0.80 to 0.99
- first- or second-line therapy: HR 0.89 vs. 0.88; Figure 2
- non-squamous histology: HR 0.82; 95% CI: 0.73 to 0.91
- squamous histology: HR 1.19; 95% ci: 0.99 to 1.43

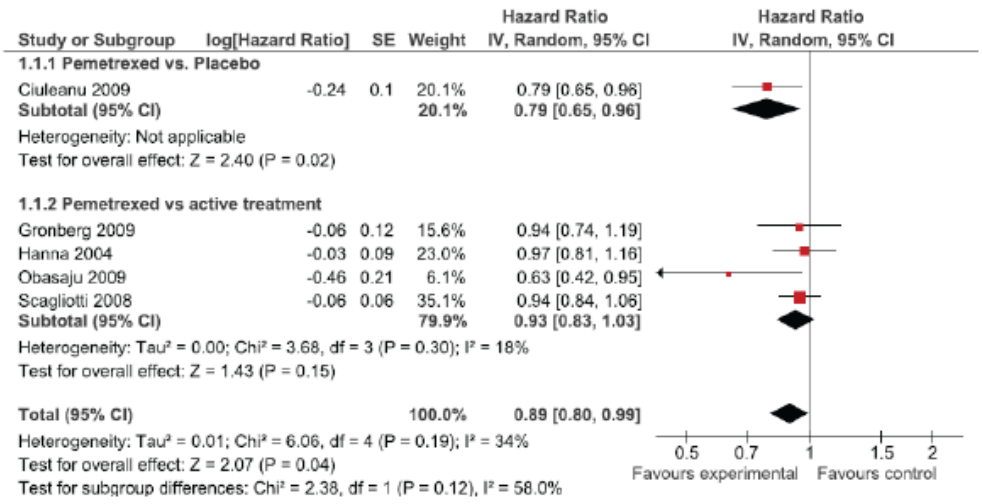


FIGURE 1 *Overall effect of pemetrexed treatment.*

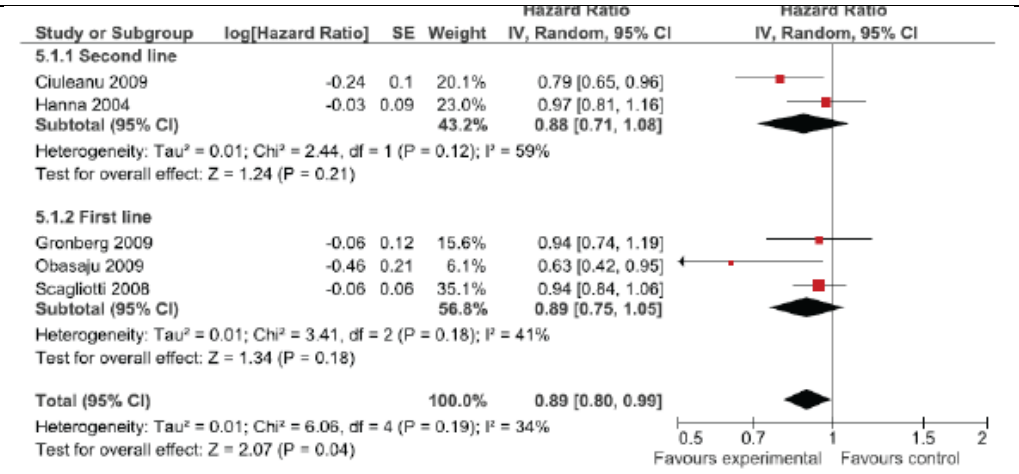
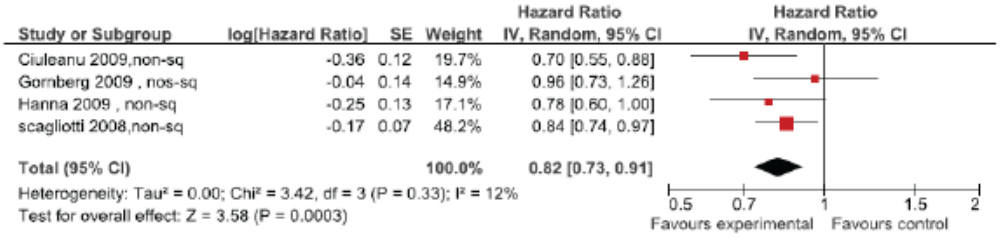
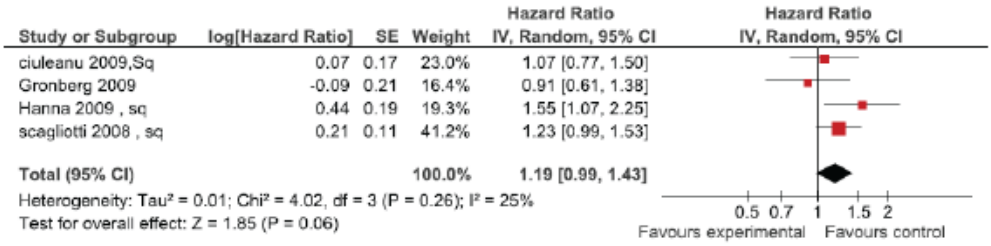


FIGURE 2 *First-line compared with second-line pemetrexed.*



IGURE 3 *Pemetrexed in non-squamous histology.*



IGURE 4 *Pemetrexed in squamous histology.*

Toxicity:

- fewer side effects for patients treated with pemetrexed: lower rate of hematologic toxicity, significantly less neutropenia observed [odds ratio (or): 0.41; 95% CI: 0.18 to 0.93], keeping in mind that all studies mandated vitamin B12 and folic acid supplementation for patients receiving pemetrexed
- more elevation of alanine aminotransferase (or: 11.68; 95 % CI: 0.64 to 212.19)
- no significant difference in the incidence of anemia for patients treated with pemetrexed (or: 1.36; 95% ci: 0.73 to 2.52)

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

5. Anmerkungen FB Med:

- PE has received honoraria and research funding from Eli Lilly and Company. The remaining authors have no financial conflicts of interest to declare.

Gao H et al., 2011 [14].

1. Fragestellung

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

Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of randomized trials	**2. Methodik** **Population**: advanced NSCLC **Intervention**: erlotinib alone or based combination therapy **Komparator**: other agent or based combination regimen **Endpunkt**: OS, PFS, ORR, toxicity **Qualitätsbewertung der Primärstudien**: nach Moher D, et al. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. Control Clin Trials 1995; 16:62–73. **Suchzeitraum**: 1997 bis 2011 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 14/7 974
	3. Ergebnisdarstellung Validity assessment: no significant difference among the trials, results not considered in this pooled analysis

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

Author	Year	Publication form	Patients	Chemo/target therapy regimen	Sex (male, %)	PS 0–1 (%)	Age	Stage III/IV (%)	Adeno-carcinoma (%)	Smoking history (%)
Gatzemeier *et al.* [18]	2007	Full text	586	Erlotinib 150 mg/day, per oral + gemcitabine 1250 mg/m^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 *et al.* [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 *et al.* [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 *et al.* [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 *et al.* [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 *et al.* [23]	2010	Full text	438	After CT, erlotinib 150 mg/day, per oral	73.0	31.0	60.0	100	47.0	82.0
			451	After CT, placebo	75.0	32.0	60.0	100	44.0	83.0
Miller *et al.* [11]	2009	Abstract	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
			373	After CT, placebo + bevacizumab 15 mg/kg, day 1, q3 weeks	52.3	99.7	64.0	100	82.5	82.3
Mok *et al.* [24]	2010	Full text	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
			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
Perol *et al.* [25]	2010	Abstract	155	After CT, erlotinib 150 mg/day, per oral	73	100	56.4	100	63	–
			155	After CT, observation	73	100	59.8	100	67	–
Shepherd *et al.* [26]	2005	Full text	488	Erlotinib 150 mg/day, per oral	64.5	91.4	62.0	100	50.4	73.4
			243	Placebo	65.8	91.4	59.0	100	49.0	77.0
Herbst *et al.* [27]	2007	Full text	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
			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
Vamvakas *et al.* [28]	2010	Abstract	166	Erlotinib 150 mg/day, per oral	81.3	79.2	65	100	53.6	–
			166	MTA 500 mg/m^2, d1, q3wks	82.5	81.3	66	100	56.6	–
Natale *et al.* [29]	2011	Full text	617	Erlotinib 150 mg/day, per oral	64.0	88.0	61.0	100	57.0	76.0
			623	Vandetanib 300 mg/day, per oral (a targeted drug)	61.0	99.0	60.0	100	63.0	79.0
Boyer *et al.* [30]	2010	Abstract	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.

Second/third-line therapy

Overall survival (3 trials): similar OS for erlotinib-based regimens, significant heterogeneity

- subgroup analysis showed a prolonged OS compared with placebo (HR: 0.70; 95% CI: 0.58–0.84; P<0.01), similar OS compared with chemotherapy

PFS (3 trials): pooled estimate showed a similar PFS for erlotinib-based regimens, significant heterogeneity

- subgroup analysis showed a prolonged PFS compared with placebo (HR: 0.61; 95% CI: 0.51–0.73; P<0.01), similar PFS compared with chemotherapy

	***Toxicity**:* • 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), • anemia (OR: 1.39; 95% CI: 1.06–1.82; P=0.02) • all significantly prominent in the erlotinib-based regimens
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren 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. **5. Anmerkungen der FB Med:** • Publicationbias untersucht und als unwahrscheinlich bewertet • 3 Phase II Studien eingeschlossen • „There are no conflicts of interest"
Li G et al., 2016 [35]. The Efficacy of Single-Agent Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Biologically Selected Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 19 Randomized Controlled Trials	**1. Fragestellung** To determine the efficacy of first-generation single-agent epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy in advanced non-small-cell lung cancer patients with known EGFR mutation status
	2. Methodik Population: advanced non-small-cell lung cancer patients with known EGFR mutation status (defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV) Intervention*:* firstgeneration single-agent EGFR-TKI therapy (erlotinib or gefitinib) Komparator: standard chemotherapy Endpunkte: PFS (primary endpoint) and/or overall survival (OS) Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): to April 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 RCTs enrolling 2,016 patients with wild-type EGFR tumors and 1,034 patients with mutant EGFR tumors. Qualitätsbewertung der Studien: Two reviewers independently assessed the quality of selected studies using the following criteria: (1) generation of allocation concealment, (2) description of dropouts, (3) masking of randomization, intervention, and outcome assessment, and (4) intention-to-treat analysis. Each criterion was rated as 'yes', 'no', or 'unclear'.

	3. Ergebnisdarstellung Qualität der Studien: All included trials were open-labeled. Random sequence generation and allocation concealment were performed adequately in most of the trials. None was blinded. • For EGFR mutant patients, single-agent EGFR-TKI therapy improved progression-free survival (PFS) over chemotherapy: the summary hazard ratios (HRs) were 0.41 ($p < 0.001$) for the first-line setting and 0.46 ($p = 0.02$) for the second-/thirdline setting. • For those EGFR wild-type patients, single-agent EGFR-TKI therapy did not do as well as chemotherapy in the first-line setting (HR = 1.65, $p = 0.03$) and in the second-/third-line setting (HR = 1.27, $p = 0.006$). • No statistically significant difference was observed in terms of overall survival (OS). • Using platinum-based doublet chemotherapy as a common comparator, indirect comparison showed the superior efficacy of single-agent EGFR-TKI therapy over EGFR-TKIs added to chemotherapy in PFS [HR = 1.35 (1.03, 1.77), p= 0.03]. • A marginal trend towards the same direction was found in the OS analysis [HR = 1.16 (0.99, 1.35), p = 0.06]. • For those EGFR wild-type tumors, single-agent EGFR-TKI therapy was inferior to EGFRTKIs added to chemotherapy in PFS [HR = 0.38 (0.33, 0.44), $p < 0.001$] and OS [HR = 0.83 (0.71, 0.97), p= 0.02].
	4. Fazit der Autoren: *Despite these limitations, our pooled analysis contributes to a better understanding of the efficacy of singleagent EGFR-TKI therapy in patients with known EGFR mutation status. We found that for these EGFR mutant patients, single-agent EGFR-TKI therapy prolonged PFS over chemotherapy. However, single-agent EGFR-TKI therapy was inferior to chemotherapy in PFS for those EGFR wild-type patients. Single-agent EGFR-TKI therapy could improve PFS over the combination of EGFR-TKIs and chemotherapy in these EGFR mutant patients. However, EGFR-TKIs combined with chemotherapy could provide additive PFS and OS benefit over single-agent EGFR-TKI therapy in those EGFR wild-type patients.*
Petrelli Fet al., 2015 [43].	**1. Fragestellung** to provide a pooled analysis of published studies on the efficacy of treatments in patients who have had at least three unsuccessful lines of therapy.

Efficacy of fourth-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis of published studies	**2. Methodik** Population: patients with advanced/metastatic NSCLC Intervention/Komparator: fourth-line chemotherapy or biological agents Endpunkte: • Primäre Endpunkte: response rate (RR) and complete response rate (DCR) • Sekundäre Endpunkte: PFS, OS Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): up to 11 January 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Overall, 14 studies (673 patients), which were almost entirely published by Asian institutions, were eligible for this pooled analysis. Qualitätsbewertung der Studien: k.A → Hinweis FBMed: 3 Phase 2 Studien, der Rest der Studien (N=12) mit retrospektivem Design. I^2 für Heterogenität
	3. Ergebnisdarstellung *Hinweis*: Pooled analysis of a retrospective series of small unrandomized trials without a comparator arm; thus, a hypothetical survival benefit versus BSC cannot be shown **RR and DCR** • Thirteen trials were available for the RR analysis: The pooled overall RR was 13.6% (95% CI 10–18.3). Heterogeneity was moderate (I^2=42.6, P=0.058), and so a random-effect model was used. After excluding the study by Massarelli and colleagues, which used older agents (it included patients treated in European countries between 1993 and 2000), the final results were unchanged. • Thirteen trials were available for the DCR analysis. The pooled overall DCR was 47.3% (95% CI 38–56.9). Heterogeneity was high (I2 =77.7, P< 0.0001), and so a random-effect model was used. **Median PFS and OS** • Eight studies presented the median PFS rate with respective 95% CIs. The pooled median PFS for these studies was 3.34 months (95% CI 2.42–4.27). Heterogeneity was high (I^2= 72.2, P < 0.0001), and so a random-effect model was used. • Only seven trials reported a median OS rate that was useful for calculating pooled OS. The pooled median OS for these studies was 10.5 months (95% CI 9.57–11.52). Heterogeneity was low (I2 =0, P = 0.62), and so a fixed-effect model was used.

	4. Fazit der Autoren: *In conclusion, for NSCLC patients failing three or more lines of therapy, fourth-line treatment could be offered in select cases to good PS patients according to previous treatment exposure, patient wishes and physician choice. The present pooled analysis suggests that in this subgroup of patients, the activity of fourth-line agents is comparable with that of second-line and third-line trials. What the preferable agent is and whether these data can be generalized to Western countries cannot, however, be shown.* **5. Hinweise durch FBMed:** • There are limited literature data on current treatment beyond first-line and second-line therapies for NSCLC • Almost totally Asian patients with intrinsically different outcomes and benefits from chemotherapy and biological agents.
Sheng J et al., 2015 [51]. The Efficacy of Combining EGFR Monoclonal Antibody With Chemotherapy for Patients With advanced Nonsmall Cell Lung Cancer	**1. Fragestellung** The purpose of this meta-analysis was to assess the advantage and toxicity profile of chemotherapy plus EGFR-mAbs versus chemotherapy alone for patients with NSCLC.
	2. Methodik Population: patients with advanced NSCLC Intervention*:* standard chemotherapy plus EGFR-mAbs, Komparator: chemotherapy alone Endpunkte: OS, progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), or toxicity Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Januar 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 phase II/III RCTs which involved a total of 8358 participants Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration guidelines. I^2 for hetergeneity

	3. Ergebnisdarstellung Qualität der Studien: In general, no high risk of bias was detected **OS:** • In general, the median OS of patients treated with EGFRmAbs plus chemotherapy was superior to those treated with chemotherapy alone (HR was 0.91, 95% confidence interval [CI]: 0.86–0.97, P=0.006). • Seven studies provided the detailed analysis in chemotherapy-naive patients. The median OS were 8.3 to 12.0 months for the combination group, compared with 7.3 to 11.5 months among the chemotherapy alone group in first-line setting. The pooled HR for OS was 0.88 (95% CI: 0.82–0.95, P=0.0006) in favor of the addition of EGFR-mAbs to the first-line standard chemotherapy. However, it failed to provided additional survival benefit in second-line setting. • the addition of EGFR-mAbs to chemotherapy produced a significant OS improvement for patients with squamous cancer (HR¼0.83, 95% CI: 0.74– 0.93, P=0.001). The risk of death was decreased 17% by combination with EGFR-mAbs. Similarly, there were 3 studies provided the result of the adenocarcinoma subgroup. However, this group population only got slightly survival improvement from the addition of EGFR-mAbs and the pooled HR → no statistically significant difference **PFS, ORR, DCR, and Serious Adverse Effects:** • the risk of disease progression was slightly but significantly decreased by 7% compared with the control group (pooled HR was 0.93, 95% CI: 0.87–0.98, P=0.01). Meanwhile, the addition of EGFR-mAbs to chemotherapy also significantly improved the ORR (pooled OR was 1.28, 95% CI: 1.12–1.47, P=0.0003) and DCR (pooled OR was 1.17, 95% CI: 1.01–1.36, P=0.04). • Serious adverse effects for patients receiving chemotherapy plus EGFRmAbs were mainly acne-like rash (weighted rate: 10.39% vs 0.18%; OR 41.00, 95% CI: 18.25–92.08, P<0.0001), infusion related reactions (weighted rate: 4.56% vs 0.81%; OR 4.83, 95% CI: 1.94–12.01, P=0.0007) and diarrhea (weighted rate: 4.03% vs 1.86%; OR 2.17, 95% CI: 1.33–3.52, P=0.002). • Besides, the risk for some Grade 3 toxicities, such as leukopenia, febrile neutropenia, and thromboembolic events also slightly increased by the addition of EGFR-mAbs, compared with chemotherapy alone. • The combination regimens did not significantly increased the incidence of neutropenia, anemia, or fatigue.
	4. Fazit der Autoren: *The addition of EGFR-mAbs to chemotherapy could provide superior clinical benefit to patients with advanced NSCLC, especially those harboring squamous cancer and in first-line setting. Further validation in front-line investigation, proper selection of the potential benefit population by tumor histology, and development of prognostic biomarkers are warranted for future research and clinical application of EGFR-mAbs.*

Leitlinien

Ellis PM, Vella ET, Ung YT and the Lung Cancer Disease Site Group, 2016 [12]. Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	Fragestellung/Zielsetzung • Clinical Question B1: What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status and NSCC? • Clinical Question B2: What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status and SCC? • Clinical Question B3.a: What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with a sensitizing EGFR mutation who received a first-line EGFR TKI and experienced disease progression? • Clinical Question B3.b: What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with a sensitizing EGFR mutation who received a first-line EGFR TKI and experienced disease progression after an initial response? • Clinical Question B4: What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ALK rearrangement with progression after first-line crizotinib? • Clinical Question B5: What is the optimal second-line treatment for elderly patients with stage IIIB/IV NSCLC?
	Methodik Grundlage der Leitlinie: update von 2009 und 2010, in 2016 Adaptation der aktuellen Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) mit ergänzenden systematischen Übersichten zu den klinischen Fragestellungen (siehe oben), methodisches Vorgehen orientiert an AGREE II, internes formales Abstimmungsverfahren, externes Review, COI z.T. vorhanden LoE und GoR: Studienqualität geprüft und detailliert dargestellt, Empfehlungsstärken über die Formulierung abgebildet Sonstige methodische Hinweise – Further information: PEBC guideline development methods are described in more detail in the *PEBC Handbook* and the *PEBC Methods Handbook* – The following recommendations were endorsed with no modifications: A1.a, A1.b, A2.a.2, A2.b, A3, A3.a, A4, A5, A6, A7, and do not appear in Table 3-2 (siehe Anhang). – Systematisches Review: MEDLINE (1946 to February 16, 2016), EMBASE (1996 to February 16, 2016), and PubMed (February 16, 2016) databases were searched for RCTs. – Inclusion Criteria o Phase II or III RCTs comparing treatment with immune checkpoint inhibitors with chemotherapy; and o Stage IIIB or IV NSCLC; and o Fully published papers or published abstracts of trials that reported at least one of the following outcomes by treatment group: OS, PFS, response rate, or adverse events.

	– Exclusion Criteria o Pilot trials, dose-escalation trials, or case series (including expanded access programs) studies. o Letters and editorials that reported clinical trial outcomes. o Conference abstracts published before 2013. – Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft
	Freitext/Empfehlungen/Hinweise • Clinical Question B1: What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status and NSCC? For patients with advanced NSCLC, NSCC, negative or unknown EGFR/ALK status, and adequate PS, when disease has progressed during or after first-line platinum-based therapy, nivolumab (in all patients with NSCLC) or pembrolizumab (in patients with PD-L1-positive tumours) is preferred, if either is available, over docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed as second-line therapy. • Clinical Question B2: What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status and SCC? For patients with advanced NSCLC, SCC, negative or unknown EGFR/ALK status, and adequate PS, when disease has progressed during or after first-line platinum-based therapy, nivolumab (in all patients with NSCLC) or pembrolizumab (in patients with PD-L1-positive tumours) is preferred, if either is available, over docetaxel, erlotinib, or gefitinib as second-line therapy. • Clinical Question B3.a: What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with a sensitizing EGFR mutation who received a first-line EGFR TKI and experienced disease progression? For patients with a sensitizing *EGFR* mutation who did not respond to a first-line EGFR TKI, combination cytotoxic chemotherapy (Recommendation A2) or *a third-generation EGFR TKI such as osimertinib in patients shown to have a T790M mutation* is recommended, following the first-line recommendations for patients with NSCC. • Clinical Question B3.b: What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with a sensitizing EGFR mutation who received a first-line EGFR TKI and experienced disease progression after an initial response? Patients who received an EGFR TKI in the first-line setting, had an initial response, and subsequently experienced disease progression may be switched to chemotherapy or a third-generation EGFR TKI such as osimertinib in patients shown to have a T790M mutation as second-line therapy. There is insufficient evidence to recommend the use of other EGFR TKIs, such as afatinib, in previously treated patients, as available data do not demonstrate any improvement in overall survival. • Clinical Question B4: What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ALK rearrangement with progression after first-line crizotinib? Patients whose tumours have ALK rearrangements and who received crizotinib in the first-line setting may be offered the option of chemotherapy (after first-line

	recommendations for patients with NSCC [see Recommendation A2]) or ceritinib in the second-line setting. • Clinical Question B5: What is the optimal second-line treatment for elderly patients with stage IIIB/IV NSCLC? The evidence does not support the selection of a specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone. As stated in Recommendation A8, age alone is not a contraindication to chemotherapy for NSCLC.
NCCN 2017 [38]. Non-Small Cell Lung Cancer (Vers.3 vom 16. November 2016)	**1. Fragestellung** Diagnose, Pathologie, Staging, Therapie des NSCLC
	2. Methodik Update der LL. Literatursuche: in PubMed zwischen 1. Juli 2015 und 1 Juli 2016 Diskussion der Literatur und Empfehlungen im Expertenpanel. GoR, LoE: Alle Empfehlungen entsprechen der Kategorie 2A, sofern nicht explizit anders spezifiziert. **NCCN Categories of Evidence and Consensus** **Category 1:** Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. **Category 2A:** Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. **Category 2B:** Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate. **Category 3:** Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate. **All recommendations are category 2A unless otherwise noted.**
	3. Empfehlungen **Second-Line and Beyond (Subsequent) Systemic Therapy** The phrase *subsequent* therapy was recently substituted for the terms *second-line, third-line, and beyond* systemic therapy, because the line of therapy may vary depending on previous treatment with targeted agents. Subsequent systemic therapy regimens for patients who have disease progression during or after first-line therapy are described in the NSCLC algorithm and depend on the specific genetic alteration, the histologic subtype, and whether the patient has symptoms (see the NCCN Guidelines for NSCLC).[833-842] For the 2017 update (Version 1), the NCCN Panel now recommends response assessment of known sites of disease with CT (with contrast) every 6 to 12 weeks in patients receiving subsequent therapy. Note that traditional RECIST response criteria (1.1) are used to assess response for most types of systemic therapy but different response criteria may be useful for assessing response in patients receiving immunotherapy.[843-845]

	Siehe Therapiealgorithmus im Anhang!
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2014 [47]. Management of lung cancer	**1. Fragestellung** In patients with NSCLC (locally advanced or metastatic disease), what is the most effective first/second line systemic anticancer therapy (chemotherapy, targeted therapy, EGFR Inhibitors)? Outcomes: Overall survival, progression-free survival, toxicity, quality of life
	2. **Methodik** **Grundlage der Leitlinie:** systematische Recherche und Bewertung der Literatur, Entwicklung durch multidisziplinäre Gruppe von praktizierenden klinischen ExpertInnen, Expertenreview, öffentliche Konsultation **Suchzeitraum:** 2005 - 2012 **LoE/GoR:**

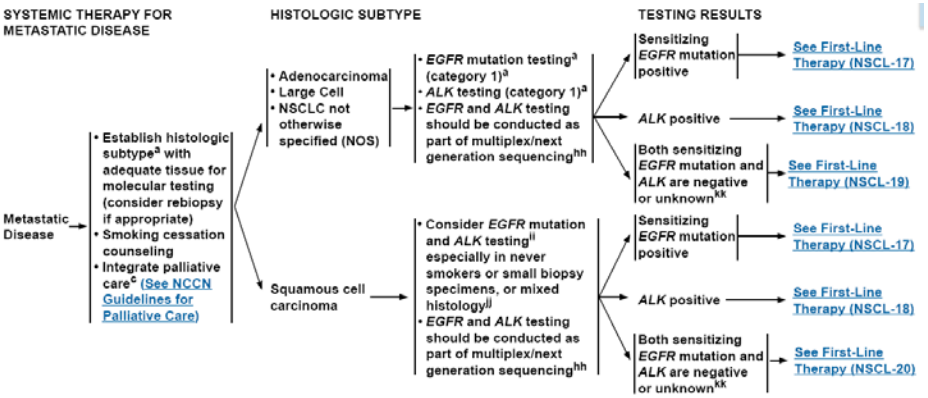
KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1^{++}	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1^{+}	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, *or* RCTs with a low risk of bias
1^{-}	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2^{++}	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2^{+}	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2^{-}	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GRADES OF RECOMMENDATION	
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; *or* A body of evidence consisting principally of studies rated as 1^{+}, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2^{++}, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 1^{++} or 1^{+}
C	A body of evidence including studies rated as 2^{+}, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 2^{++}
D	Evidence level 3 or 4; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 2^{+}
GOOD PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

3. Empfehlungen

Zweitlinientherapie

In patients who are PS ≤ 2 at the time of progression of their advanced NSCLC, second line treatment with single agent docetaxel, erlotinib or PEM improve survival rates compared to BSC. **(LoE 1+)**
Tassinari D, Scarpi E, Sartori S, Tamburini E, Santelmo C, Tombesi P, et al. Second-line treatments in non-small cell lung cancer. A systematic review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials. Chest 2009;135(6):1596-609.
[Anmerkung FB-Med: Review bezieht sich EGRF Inhibitoren aus folgenden Quellen:

	1) Zulassungsstudie von Erlotinib vs. Placebo Shepherd 2005 und 2) Thatcher 2005; in der Gefitinib vs. Placebo verglichen wird] 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 inpatients 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++)** Di Maio M, Chiodini P, Georgoulias V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachters FM, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27(11):1836-43. 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++)** Noble J, Ellis PM, Mackay JA, Evans WK. Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: A systematic review and practice guideline. J Thorac Oncol 2006;1(9):1042-58. 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. <u>Recommendations</u> • 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)** **ROS1**

	[…] Other gene rearrangements (ie, gene fusions)have recently been identified (such as ROS1, RET) that are susceptible to targeted therapies.  [kk:] Consider ROS1 testing, if positive, may treat with crizotinib (Quelle: *Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al: Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 371:1963-1971, 2014*)
Ellis PM et al., 2014 [10]. 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 *Siehe auch:* **Ellis et al., 2015 [11].** Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib,	**1. Fragestellung** **QUESTIONS** 1. In patients with advanced non–small-cell lung cancer (NSCLC) who have not received any chemotherapy (chemo-naive), is first-line therapy with the epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib superior to platinum-based chemotherapy for clinical meaningful outcomes (overall survival, progression-free survival (PFS), response rate and quality of life)? 2. In patients with advanced NSCLC who have progressed on platinum-based chemotherapy, does subsequent therapy with EGFR inhibitors gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib improve overall survival or PFS? Is there a preferred sequence for second-line therapy with an EGFR inhibitor or chemotherapy? 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? 4. What are the toxicities associated with gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib? **TARGET POPULATION** This practice guideline applies to adult patients with advanced (stage IIIB or IV) non–small-cell lung cancer.
	2. Methodik **Grundlage der Leitlinie:** The PEBC is … using the methods of the Practice Guidelines Development Cycle (1,2). The EBS report consists of an evidentiary base (typically a systematic review), an interpretation of and consensus agreement on that evidence by our Groups or Panels, the resulting recommendations, and an external review by Ontario clinicians and other stakeholders in the province for whom the topic is relevant. The PEBC has a formal standardized process to ensure the currency of each document, through the periodic review and evaluation of the scientific literature

erlotinib, afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review	and, where appropriate, the integration of that literature with the original guideline information. **Suchzeitraum**: bis 2014 **LoE und GoR:** Studienqualität geprüft und detailliert in Evidenztabellen dargestellt, Empfehlungsstärken über die Formulierung dargestellt
	3. Empfehlungen **<u>Zweitlinientherapie</u>** ***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) 35. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2005;353(2):123-32. 36. Gaafar RM, Surmont VF, Scagliotti GV, Van Klaveren RJ, Papamichael D, Welch

	JJ, et al. A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib in patients with advanced NSCLC, non-progressing after first line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021/ILCP 01/03). Eur J Cancer. 2011;47 (15):2331-40. 37. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). Lancet. 2005;366(9496):1527-37. 38 Lee DH, Park K, Kim JH, Lee J-S, Shin SW, Kang J-H, et al. Randomized Phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. Clin Cancer Res. 2010 Feb 15;16(4):1307-14. 39. Lee DH, Park K, Kim JH, Lee J-S, Shin SW, Kang J-H, et al. Randomized Phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. Clin Cancer Res. 2010 Feb 15;16(4):1307-14. 40. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008 Sep 10;26(26):4244-52. 41. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenas S, Miliauskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):300-8. 42. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, Kentepozidis N, Giassas S, Christofillakis C, et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. Cancer. 2013;119(15):2754-64. 43. Kelly K, Azzoli CG, Zatloukal P, Albert I, Jiang PYZ, Bodkin D, et al. Randomized phase 2b study of pralatrexate versus erlotinib in patients with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) after failure of prior platinum-based therapy. J Thorac Oncol. 2012 Jun;7(6):1041-8. 44. Okano Y, Ando M, Asami K, Fukuda M, Nakagawa H, Ibata H, et al. Randomized phase III trial of erlotinib (E) versus docetaxel (D) as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who have wild-type or mutant epidermal growth factor receptor (EGFR): Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). J Clin Oncol. 2013;20(abstr 8006). 45. Ramalingam SS, Blackhall F, Krzakowski M, Barrios CH, Park K, Bover I, et al. Randomized phase II study of dacomitinib (PF-00299804), an irreversible pan-human epidermal growth factor receptor inhibitor, versus erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2012;30(27):3337-44. 46. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen Y-M, Park K, Kim S-W, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial.[Erratum appears in Lancet Oncol. 2012 May;13(5):e186]. Lancet Oncol. 2012;13(5):528-38. **Recommendation 3** An EGFR TKI is recommended as an option for maintenance therapy in patients who have not progressed after four cycles of a platinum-doublet chemotherapy. No recommendation can be made with respect to the choice of gefitinib or erlotinib. *Qualifying Statements* Trials have evaluated both erlotinib and gefitinib, but no trials directly compare these two agents as maintenance therapy. However, the strongest data would support the use of erlotinib in this setting, although the overall survival advantage is modest for both agents.

There are competing strategies of maintenance chemotherapy without an EGFR TKI, such as pemetrexed, that are not addressed in this guideline. The recommendation for TKI above should not be taken as excluding these other strategies as reasonable options; as this evidence was not reviewed, no statement can be made for or against these other strategies. The Lung Disease Site Group (DSG) plans to develop a separate guideline on maintenance therapy as soon as possible.

This recommendation applies to both EGFR mutation positive and wild-type patients.

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).

47. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenas S, Szczesna A, Juhasz E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2010;11(6):521-9.
48. Takeda K, Hida T, Sato T, Ando M, Seto T, Satouchi M, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203). J Clin Oncol. 2010;28(5):753-60.
49. Zhang L, Ma S, Song X, Han B, Cheng Y, Huang C, et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): A multicentre, double-blind randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13(5):466-75.
50. Bylicki O, Ferlay C, Chouaid C, Lavole A, Barlesi F, Dubos C, et al. Efficacy of pemetrexed as second-line therapy in advanced NSCLC after either treatment-free interval or maintenance therapy with gemcitabine or erlotinib in IFCT-GFPC 05-02 phase III study. Journal of Thoracic Oncology. 2013;8(7):906-14.
51. Johnson BE, Kabbinavar F, Fehrenbacher L, Hainsworth J, Kasubhai S, Kressel B, et al. ATLAS: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIB trial comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib, after completion of chemotherapy, with bevacizumab for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2013;31(31):3926-34.
52. Ahn MJ, Yang JCH, Liang J, Kang JH, Xiu Q, Chen YM, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with pemetrexed-cisplatin, followed sequentially by gefitinib or pemetrexed, in East Asian, never-smoker patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2012;77(2):346-52.

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). • 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%). 53. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard J-Y, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected].[Erratum appears in J Clin Oncol. 2004 Dec 1;22(23):4863]. J Clin Oncol. 2003;21(12):2237-46. 54. Shi Y, Zhang L, Liu X, Zhou C, Zhang L, Zhang S, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2013;14(10):953-61.
Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2012 [2]. Non-small cell lung cancer - stage III. Alberta Health Services und **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2013 [3].** Non-small cell lung cancer - stage IV. Alberta Health Services	**Fragestellung** When is palliation recommended, and what are the recommended palliative treatment options for patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer? What is the optimal second-line therapy for patients with stage IV NSCLC?
	Methodik ***Grundlage der Leitlinie:*** 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 **Suchzeitraum**: bis 2013 ***LoE/GoR:*** no use of formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations *Sonstige methodische Hinweise* • *direkte Verknüpfung von Literatur mit Empfehlung nicht durchgängig gegeben* • *kein formaler Konsensusprozess beschrieben* • *no direct industry involvement in the development or dissemination of this guideline* • *authors have not been remunerated for their contributions* *Some members of the Alberta Provincial Thoracic Tumour Team are involved in research funded by industry or have other such potential conflicts of interest. However the developers of this guideline are satisfied it was developed in an unbiased manner.*

Freitext/Empfehlungen

Palliative Treatment for Inoperable Disease

Recommendations

12. In patients where lung reserve precludes radical radiotherapy, palliative chemotherapy and/or palliative radiotherapy are recommended.

13. Palliative chemotherapy options include:

- 1st line: platinum-based doublets
- 2nd line: docetaxel, erlotinib or pemetrexed (For more information, please see the Non-Small Cell Lung Cancer, Stage IV Guideline.)

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:

- 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.

30.Rodrigues G, Macbeth F, Burmeister B, Kelly KL, Bezjak A, Langer C, et al. Consensus statement on palliative lung radiotherapy: third international consensus workshop on palliative radiotherapy and symptom control. Clin Lung Cancer 2012 Jan; 13(1):1-5.
31.Lester JF, Macbeth FR, Toy E, Coles B. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006 Oct 18;(4)(4):CD002143.
32.Okawara G, Mackay JA, Evans WK, Ung YC, Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Management of unresected stage III non-small cell lung cancer: a systematic review. J Thorac Oncol 2006 May; 1(4):377-393.
33.Fairchild A, Harris K, Barnes E, Wong R, Lutz S, Bezjak A, et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review. J Clin Oncol 2008 Aug 20; 26(24):4001-4011.

Non-Small Cell Lung Cancer, Stage IV Guideline

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.

65. Kowalski DM, Krzakowski M, Ramlau R, Jaskiewicz P, Janowicz-Zebrowska A. Erlotinib in salvage treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: results of an expanded access programme in Poland. Wspolczesna Onkol. 2012;16(2):170-175.
→squamous-cell (n = 23), adenocarcinoma (n = 20), or broncho-alveolar carcinoma (n = 2), keine Infos zu EGFR

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.
→= Zulassungsstudie

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.
→ (gehört zu Sherperd)

102. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenas 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. → EGFR-Expressionsstatus erfasst, keine signifikanten Unterschiede beim OS beobachtet (Gesamtpopulation als auch Subgruppe zum EGFR-Expressionstatus) **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. →elderly patients with NSCLC not selected for EGFR expression 9. Crizotinib has been approved for second-line treatment of patients who are positive for ALK-rearrangements from the pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) and has also been approved for provincial coverage in Alberta. 10. Testing for ALK mutations should take place for all eligible patients with advanced NSCLC and adenocarcinoma (including adenosquamous) histology who are being considered for second line therapy with crizotinib. **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. **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. **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. **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. **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. **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 20122012. **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. **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. Lung Cancer. 2012;75(1):66-72. …
Australian Government, Cancer Council Australia. 2015 [4]. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer	**Fragestellung** Is carboplatin based chemotherapy as effective as cisplatin based chemotherapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Which new agent or platinum combination regimen is best for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Is monotherapy with new third generation (3G) agents as effective as platinum combination therapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Are three chemotherapy agents better than two chemotherapy agents for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Are non-platinum doublet chemotherapy regimens as effective as platinum doublet regimens for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Is chemotherapy with a biologic or targeted therapy superior to chemotherapy alone in unselected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal chemotherapy regimen for overall quality of life for patients in the

treatment of stage IV inoperable NSCLC?
What is the optimal second-line therapy in patients with stage IV inoperable NSCLC?
What is the optimal third-line therapy in unselected patients with stage IV inoperable NSCLC?
What is the optimal systemic therapy regimen for patients with poor performance status for treatment of stage IV inoperable NSCLC?
What is the optimal systemic therapy regimen in selected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Methodik

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

Suchzeitraum: bis 2012

LoE (nur die hier benötigten):

I: A systematic review of level II studies

II: A randomised controlled trial

GoR:

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

Empfehlungen

Stage IV inoperable

Chemotherapy

Evidence summary	LoE
Platinum-based chemotherapy improves survival in stage IV NSCLC compared with best supportive care. Note that this evidence is based on clinical trials conducted in fit patients, with predominant performance status 0-1, no unstable co-morbidities, adequate organ function and without uncontrolled brain metastases.	I
Recommendation	**Grade**
Platinum-based chemotherapy can be used to extend survival in newly diagnosed patients with stage IV NSCLC.	A

Practice piont(s)

The decision to undertake empirical platinum-based chemotherapy in a given patient should consider factors such as patient performance status (0,1 versus 2 or more) and co-morbidities, their disease extent and symptoms, proposed treatment toxicity and their individual preferences for benefit from specific treatment(s) and toxicities.

Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ 1995;311(7010):899-909

Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010 May 12;(5):CD007309

I

	Evidence summary	LoE
	3G platinum-based combination chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan or gemcitabine) is superior to 3G agent monotherapy.	I
	3G platinum-based monotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, or gemcitabine) improves survival compared with best supportive care.	I
	Recommendation	Grade
	Patients fit for chemotherapy should be offered 3G platinum-based combination chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan or gemcitabine) in preference to 3G agent monotherapy, as it is more effective.	A
	Patients unfit for combination chemotherapy could be considered for 3G monotherapy with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine.	A
	Hotta K, et al. 2004 Baggstrom MQ, et al. 2007 Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, et al. Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. Cochrane Database Syst Rev 2007 Oct 17;(4):CD004569	
	Evidence summary	LoE
	Triplet chemotherapy regimens are associated with higher response rate, but no improvement in survival.	I
	Triplet chemotherapy regimens are associated with greater grade 3 /4 toxicities.	I
	Recommendation	Grade
	Triplet chemotherapy regimens are not recommended, as benefit in responserate does not outweigh extra toxicity.	A
	Delbaldo C, et al. 2007 Baggstrom MQ, et al. 2007	
	Evidence summary	LoE
	Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with a higher response rate and slightly higher one-year survival than non-platinum doublet chemotherapy.	I
	Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with greater risk of anaemia and thrombocytopaenia than non-platinum combination therapy.	I
	Gemcitabine and paclitaxel improves response ratio without added toxicity, compared with gemcitabine or paclitexel and carboplatin combinations.	I
	Recommendation	Grade
	Non-platinum 3G doublet chemotherapy is an effective alternative option for patients unsuitable for platinum-based therapy.	A
	D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. J Clin Oncol 2005 May 1;23(13):2926-36 Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Giannelli M. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. Lung Cancer 2008 Jan;59(1):1-11 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 Oct;188(5):359-64	

	Evidence summary	LoE
	In carefully selected** patients with advanced NSCLC, high dose bevacizumab improves tumour response rate and progression free survival.	I
	**Patients with the following criteria were excluded from the trials: SCC histologic type, brain metastases, clinically significant haemoptysis,inadequate organ function, ECOG PS of 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension.	
	In carefully selected** patients with advanced NSCLC, treatment with high dose bevacizumab is associated with an increase in treatment related deaths.	I
	Recommendation	Grade
	High dose bevacizumab (15 mg/kg three-weekly) may be considered in addition to chemotherapy (carboplatin/paclitaxel or cisplatin/gemcitabine) in carefully selected** patients with non-squamous cell carcinoma.	B
	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 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 Oct;74(1):89-97	
	Evidence summary	LoE
	The addition of the EGFR TKIs gefitinib or erlotinib to a standard chemotherapy regimen does not improve outcomes (OS, RR or time to progression (TTP)) compared with chemotherapy alone.	II
	Recommendation	Grade
	The first generation EGFR TKIs gefitinib or erlotinib should not be used in unselected patients in combination with standard chemotherapy.	A
	Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. J Clin Oncol 2004 Mar 1;22(5):777-84 Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. J Clin Oncol 2004 Mar 1;22(5):785-94 Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2005 Sep 1;23(25):5892-9 Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De Rosa F, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. J Clin Oncol 2007 Apr 20;25(12):1545-52	
	Evidence summary	LoE
	In patients with advanced NSCLC (selected by the presence of EGFR-positive tumour as measured by immunohistochemistry), the addition of cetuximab to chemotherapy increases response rate and improves overall survival. This overall benefit was modest and observed only in the phase III trial using cisplatin/vinorelbine .	I
	Recommendation	Grade

	In patients with advanced NSCLC whose tumours have been shown to express EGFR by immunohistochemistry, cetuximab may be considered in addition to cisplatin/vinorelbine chemotherapy to improve response rate and overall survival. B Lin H, Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R. Chemotherapy with cetuximab or chemotherapy alone for untreated advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Lung Cancer 2010 Oct;70(1):57-62 Ibrahim EM, Abouelkhair KM, Al-Masri OA, Chaudry NC, Kazkaz GA. Cetuximab-based therapy is effective in chemotherapy-naïve patients with advanced and metastatic non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Lung 2011 Jun;189(3):193-8 Practice point(s) As overall quality of life does not seem to differ across the different chemotherapy regimens, the choice of chemotherapy in an individual patient may involve discussion regarding expected toxicities and the patient's preferences. Evidence summary LoE In previously treated patients with advanced NSCLC, single agent docetaxel 75 mg/m2 improves survival compared with best supportive care or vinorelbine and ifosfamide. II In previously treated patients with advanced NSCLC, single agent pemetrexed has similar efficacy but fewer side effects than three-weekly docetaxel. II In previously treated patients with advanced NSCLC, compared with docetaxel, pemetrexed appears to have greater efficacy in non-squamous cell carcinoma histology, and inferior efficacy in squamous cell carcinoma. Recommendation Grade In unselected patients previously treated for advanced NSCLC, chemotherapy with docetaxel or pemetrexed may be used as second-line therapy. Pemetrexed is preferred in non-squamous cell carcinoma histology, and docetaxel is preferred in squamous cell carcinoma. B Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000 May;18(10):2095-103 Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 2000 Jun;18(12):2354-62 Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004 May 1;22(9):1589-97 Standfield L, Weston AR, Barraclough H, Van Kooten M, Pavlakis N. Histology as a treatment effect modifier in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review of the evidence. Respirology 2011 Nov;16(8):1210-20 Evidence summary LoE In unselected previously treated patients with advanced NSCLC single agent erlotinib150 mg per day orally as second-line therapy improves survival compared with placebo. II

In unselected previously treated patients with advanced NSCLC, single agent gefitinib 250 mg per day orally does not improve survival compared with placebo.	II
In unselected previously treated patients with advanced NSCLC, gefitinib 250 mg per day orally is equivalent to three-weekly docetaxel chemotherapy.	II
In unselected patients with advanced NSCLC, progressing after first-line platinum-based chemotherapy, there is no difference in survival between erlotinib 150 mg daily or chemotherapy (either pemetrexed or docetaxel).	II
Recommendation	Grade
In unselected patients previously treated for advanced NSCLC, erlotinib 150 mg per day orally can be used as second-line therapy, instead of chemotherapy.	B

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

Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005 Jul 14;353(2):123-32

Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet 2008 Nov 22;372(9652):1809-18

Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenas S, Miliauskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2012 Mar;13(3):300-8

Evidence summary	LoE
Doublet therapy as second-line treatment of advanced NSCLC increases response rate and progression free survival, but is more toxic and does not improve overall survival compared with single agent chemotherapy.	I
Recommendation	Grade
Doublet therapy is not recommended as second-line treatment of advanced NSCLC .	B

Di Maio M, Chiodini P, Georgoulias V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachters FM, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009 Apr 10;27(11):1836-43

Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Yao Y. Effectiveness and safety of pemetrexed-based doublet versus pemetrexed alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol 2012 Jan 19

Evidence summary	LoE
In unselected previously treated patients with advanced NSCLC who have received two lines of therapy, single agent erlotinib 150 mg per day orally as third-line therapy improves survival compared with placebo.	II
Recommendation	Grade
In unselected patients having previously received two lines of treatment for advanced NSCLC, erlotinib 150 mg per day orally can be used as third-line therapy.	B

Shepherd FA, et al. 2005

	Evidence summary — LoE There is evidence for benefit with erlotinib 150 mg daily as second or third-line therapy in unselected poor performance status patients (PS2 or 3) . — II Recommendation — Grade Poor performance status patients having received 1 or 2 lines of prior therapy, may be offered erlotinib 150 mg daily. — B Practice point(s) Decision-making on treatment in poor performance status patients may weigh up benefits against toxicity and patient preferences. Whilst a single agent 3G chemotherapy is an option in unselected patients, patients with known activating EGFR MTs should be considered for first line EGFR TKIs as the magnitude of benefit is greater and toxicity profile more favourable. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005 Jul 14;353(2):123-32 Evidence summary — LoE Histology (non-squamous cell carcinoma versus squamous cell carcinoma) is associated with a significant treatment modifying effect for patients treated with pemetrexed based chemotherapy, with superior survival effect of pemetrexed observed in non-squamous cell carcinoma histology and inferior survival effect observed in squamous cell carcinoma histology, compared with other standard regimens when pemetrexed is used first-line, as switch maintenance or as second-line treatment. — I Recommendation — Grade Due to the therapeutic implications, it is important to classify the histologic subtype of NSCLC on diagnostic specimens as accurately as possible, particularly to enable accurate distinction between the key histologic subtypes: adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. — A Practice point(s) Given the importance of accurate histologic diagnosis and the potential need to have sufficient tissue for subsequent molecular testing, it is important to obtain as much tissue as possible at initial diagnosis in patients suspected to have NSCLC. A multidisciplinary team discussion may be required in order to decide on the most appropriate diagnostic method to obtain adequate tissue. Standfield L, et al. 2011
Wauters I et al., 2013 [57]. Belgian Health Care Knowledge Centre Non-small cell and small cell lung cancer: diagnosis, treatment and	**Fragestellung** 4. What are the best treatment options for patients with metastatic and recurrent NSCLC?
	Methodik ***Grundlage der Leitlinie:*** • developed using a standard methodology based on a systematic review of the evidence (further details: https://kce.fgov.be/content/kce-processes) • developed by adapting (inter)national CPGs to the Belgian context (formal methodology of the ADAPTE group: www.adapte.org) • in general, and whenever necessary, included guidelines updated with more recent evidence

follow-up

- AGREE II instrument used to evaluate the methodological quality of the identified CPGs (www.agreetrust.org)
- quality of systematic reviews assessed by using the Dutch Cochrane checklist (www.cochrane.nl)
- critical appraisal of randomized controlled trials: Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool used
- When new RCTs were found in addition to an existing meta-analysis, or in case subgroup analysis was needed for certain topics, meta-analysis was performed using Review Manager Version 5.

Suchzeitraum:

- searches for guidelines: 20 February 2012 (23 guidelines retained for full-text evaluation),
- update searches: between April, 2012 and January, 2013

LoE, GoR: GRADE

Table 1 – Levels of evidence according to the GRADE system

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

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

Empfehlungen

5.3.3. Second and third line chemotherapy - Other Considerations:

A preliminary meta-analysis shows a pooled effect on progression free survival favoring chemotherapy and no effect on overall survival. This subgroup analysis should be treated with extreme caution, as in most studies only in a minority of patients EGFR status could be determined. However, the claims of the investigators that the effect is similar in EGFR mutated and non mutated patients is not supported by the facts, because the test for interaction used could not possibly have the power to detect this difference.

Figure 3 – Pooled (subgroup) effect on progression free survival in EGFR wildtype patients

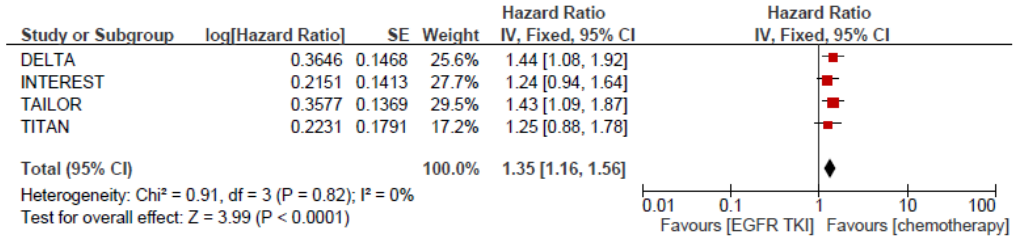
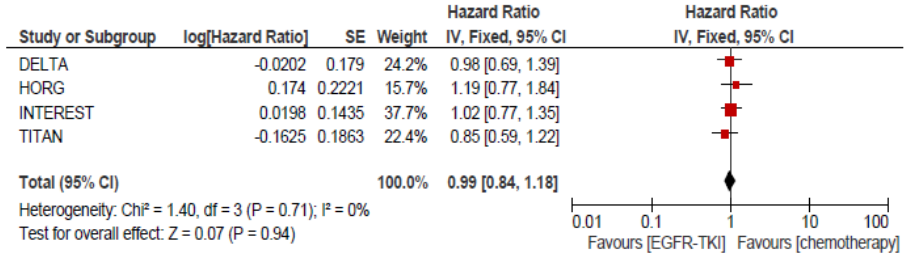


Figure 4 – Pooled (subgroup) effect on overall survival EGFR wildtype patients



Conclusion

Second line chemotherapy has a statistically significant effect on overall survival in patients with advanced NSCLC and an adequate PS when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy.

Docetaxel or pemetrexed (only in non-squamous NSCLC) are acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate PS when the disease has progressed during or after first-line, platinumbased therapy as there is no evidence that one is superior to another. Erlotinib and gefitinib only have a proven effect in EGFR mutation positive NSCLC.

Combination second line therapies have a marginal effect on progression free survival compared to monotherapy but no proven effect on overall survival.

Recommendation

- It is recommended to offer second-line chemotherapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line therapy. (SoE: strong / LoE: moderate)
- Crizotinib is recommended as second-line therapy in ALK mutation-positive patients. (SoE: strong / LoE: low)
- The use of pemetrexed (only in non-squamous NSCLC) or docetaxel is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy. (SoE: weak / LoE: very low)

Good clinical practice

It is recommended to offer radiotherapy for palliation of local symptoms to patients with NSCLC.

4. Azzoli CG, Temin S, Giaccone G. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. J Oncol Pract. 2012;8(1):63-6.

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

74. Group NM-aC, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. Lancet. 2010;375(9722):1267-77.

121. Botrel TE, et al. Efficacy of bevacizumab (Bev) plus chemotherapy (CT)

	compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and metaanalysis. Lung Cancer. 2011;74(1):89-97. 122. Lima AB, Macedo LT, Sasse AD. Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2011;6(8):e22681. 123. Reck M, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). Ann Oncol. 2010;21(9):1804-9. 124. Niho S, et al. Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. Lung Cancer. 2012;76(3):362-7. 125. Qi WX, Shen Z, Yao Y. Meta-analysis of docetaxel-based doublet versus docetaxel alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2012;69(1):99-106. 126. Qi W-X, Tang L-N, He A-N, Shen Z, Yao Y. Effectiveness and safety of pemetrexed-based doublet versus pemetrexed alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2012;138(5):745-51. 127. Jiang J, Huang L, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Oncol. 2011;50(4):582-8. 128. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenas S, Miliauskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2012;13(3):300-8. Kawaguchi, et al. 2014 (DELTA) Garassino MC, et al. (TAILOR) 2013 131. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, Kentepozidis N, Giassas S, Christofillakis C, et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: A Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. Cancer. 2013.
Socinski MA et al., 2013 [54]. Treatment of Stage IV Non-small Cell Lung Cancer	**1. Fragestellung** Therapie des NSCLC Stage IV
	2. Methodik **Grundlage der Leitlinie:** A writing committee was assembled and approved according to ACCP policies as described in the methodology article of the lung cancer guidelines – systematische Suche und Bewertung der Literatur – Formulierung und Konsentierung der Empfehlung nach standardisierten Verfahren - Update der Versionen aus 2003 und 2007 **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. **Suchzeitraum:** bis 12/2011 **LoE und GoR (siehe Anhang)** Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ. Methodology for development of guidelines for lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* . 2013 ; 143 (5)(suppl): 41S - 50S . ***Sonstige methodische Hinweise***

	• *direkte Verknüpfung von Literatur mit Empfehlung nicht durchgängig gegeben*
	3. Empfehlungen **General Approach** (Recommendations adapted from First and Second Editions) 2.1.1. In patients with a good performance status (PS) (ie, Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] level 0 or 1) and stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC), a platinum-based chemotherapy regimen is recommended based on the survival advantage and improvement in quality of life (QOL) over best supportive care (BSC). **.(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)** . **Second and Third Line Treatment** 4.1.1. In patients with stage IV NSCLC who have good PS (ECOG 0-2), second-line treatment with erlotinib or docetaxel (or equivalent single-agent such as pemetrexed) is recommended **(Grade 1A)**. 4.1.2. In patients with stage IV NSCLC who have good PS (ECOG 0-2), third-line treatment with erlotinib improves survival compared with BSC and is recommended **(Grade 1B)** . Remark: No recommendation can be given about the optimal chemotherapeutic strategy in patients with stage IV NSCLC who have received three prior regimens for advanced disease. **Special Patient Populations and Considerations** 5.1.1. In elderly patients (age > 69–79 years) with stage IV NSCLC who have good PS and limited co-morbidities, treatment with the two drug combination of monthly carboplatin and weekly paclitaxel is recommended **(Grade 1A)** . *Remark:* In patients with stage IV NSCLC who are 80 years or over, the benefi t of chemotherapy is unclear and should be decided based on individual circumstances. 6.2.1.For patients with stage IV NSCLC with a PS of 2 in whom the PS is caused by the cancer itself, double agent chemotherapy is suggested over single agent chemotherapy **(Grade 2B)** . 6.2.2. In patients with stage IV NSCLC who are an ECOG PS of 2 or greater, it is suggested not to add bevacizumab to chemotherapy outside of a clinical trial **(Grade 2B)** . 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)** .
Brodowicz T et al., 2012 [6]. Third CECOG consensus on	**1. Fragestellung** 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.

the systemic treatment of non-small-cell lung cancer.	**2. Methodik** ***Grundlage der Leitlinie:*** evidence-based consensus from experts from Europe and the United States based on systematic literature search ***Suchzeitraum:*** bis 12/2009 ***LoE/GoR:*** Levels of Evidence [I–V] and Grades of Recommendation [A–D] as used by the American Society of Clinical Oncology *Sonstige methodische Hinweise* • *Kein formaler Konsensusprozess beschrieben* • *Bewertung der Literatur nicht beschrieben* • *14 author disclosures given, remaining authors have declared no conflicts of interest*
	Freitext/Empfehlungen <u>second-line systemic therapy</u> 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]. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000; 18(10): 2095–2103. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 2000; 18(12): 2354–2362. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004; 22(9): 1589–1597. 2 An EGFR TKI should be strongly considered in patients with EGFR-activating mutations in their tumors who have not received it as first-line treatment [II,B]. Sequencing of chemotherapy after EGFR TKIs has not been defined and remains an important open issue. Barlesi F, Jacot W, Astoul P, Pujol JL. Second-line treatment for advanced nonsmall cell lung cancer: a systematic review. Lung Cancer 2006;51(2): 159–172. Weiss GJ, Rosell R, Fossella F et al. The impact of induction chemotherapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2007; 18(3): 453–460. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000; 18(10): 2095–2103. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 2000; 18(12): 2354–2362. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004; 22(9): 1589–1597. Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated nonsmall-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet 2008;372(9652): 1809–1818. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated

	non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 353(2): 123–132. Thatcher N, Chang A, Parikh P et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). Lancet 2005; 366(9496): 1527–1537. Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K et al. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. J Clin Oncol 2008; 26(26): 4268–4275. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr., et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. J Clin Oncol 2003; 21(20): 3798–3807.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2011 [41]. The diagnosis and treatment of lung cancer (CG121)	**1. Fragestellung** It offers evidence-based advice on the care and treatment of people with lung cancer.
	2. Methodik Grundlage der Leitlinie: evidenz- und konsensbasierte Aktualisierung, Entwicklergruppe: „team of health professionals, lay representatives and technical experts“, systematische Literatursuche und –bewertung, formaler Konsensprozess, Expertenreview Update: erste Version von 2005, **“**This guideline will shortly be checked to see if it needs updating, Next review date: December 2015” Suchzeitraum: July 2010 LoE/GoR: In den ‘qualifying statements’ beschrieben: „covering the strength of evidence, the degree of consensus”. Bei niedriger Evidenzqualität bzw. fehlender Evidenz informale Konsentierung. “To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations. “ *Sonstige Hinweise:* • *At the start of the guideline development process all GDG members’ interests were recorded on a standard declaration form that covered consultancies, fee-paid work, share-holdings, fellowships and support from the healthcare industry. At all subsequent GDG meetings, members declared new, arising conflicts of interest which were always recorded*
	3. Freitext/Empfehlungen/Hinweise 6 Chemotherapy for NSCLC *Recommendations* • Chemotherapy should be offered to patients with stage III or IV NSCLC and good performance status (WHO 0, 1 or a Karnofsky score of 80–100), to improve survival, disease control and quality of life. [2005] • Chemotherapy for advanced NSCLC should be a combination of a single third generation drug (docetaxel, gemcitabine, paclitaxel or vinorelbine) plus a platinum drug. Either carboplatin or cisplatin may be administered, taking account of their toxicities, efficacy and convenience. [2005] • Patients who are unable to tolerate a platinum combination may be offered single-agent chemotherapy with a third-generation drug. [2005] • Docetaxel monotherapy should be considered if second-line treatment is appropriate for patients with locally advanced or metastatic NSCLC in whom relapse has occurred after previous chemotherapy. [2005] *Gefitinib*

	• Refer to 'Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer' (NICE technology appraisal guidance 192 [2010]), available at www.nice.org.uk/guidance/TA192 *Pemetrexed* • Refer to 'Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer' (NICE technology appraisal guidance 181 [2010]), available at www.nice.org.uk/guidance/TA181 *Erlotinib* • Refer to 'Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer' (NICE technology appraisal guidance 162 [2008]), available at www.nice.org.uk/guidance/TA162
de Marinis F et al., 2011 [9]. AIOT (Italian Associatlon of Thoracic Oncology) Treatment of advanced non-small-cell-lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines.	**1. Fragestellung** Which second-line chemotherapy? Chemotherapy or EGFR lnhibitors for second-line treatment?
	2. Methodik Systematische Literatursuche und formaler Konsensusprozess, up-to-date, cllnlcal practice guidellnes, subsequently updated for this manuscrlpt on December 2010 ***Suchzeitraum:*** 2004 bis 2009 ***LoE, GoR*** *(siehe Anhang)* *Sonstige methodische Hinweise* • *Methodische Schritte entsprechen Agency for Healthcare Policy Research (AHCPR) System US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research.*
	3. Empfehlungen *3.7.1. Recommendations* In patients with advanced NSCLC, after failure of first-line treatment, • Single-agent treatment with docetaxel or pemetrexed (the latter limlted to non-squamous tumours) is recommended. **LoE lB, GoR A** • In patients wlth advanced NSCLC, progressing after first-line treatment, combination chemotherapy is not recommended. **LoE lA, GoR A** 17 Quellen zitiert *3.8.1. Recommendations* • In patients wlth advanced NSCLC and EGFR mutation negative or unknown status, with progressive disease after first-line treatment chemotherapy (docetaxel or pemetrexed in non-squamous histology) or erlotinlb should be offered. There are no concluslve 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 cholce, lf not administered prevlously, because is the only approved for use ln clinical practice as third-line treatment (**LoE IB, GoR A)** 78. Shepherd FA, Rodrtgues Perelra J, Cluleanu T, Tan EH, Hlrsh V, Thongprasert s, et al. Erlotlnlb in previously treated non·small-celllungcancer. N Engl J Med 2005;353:123-32. 87. Vamvakas L, Agelaki S, Kentepozidis NK, Karampeazls A, Pallls AG, Christophyllakls c, et al. Pemetrexed (MTA) compared with erlotinlb (ERL) in pretreated patients with advanced non~small cell Jung cancer (NSClC): Results of a randomized phase III Hellenie Oncology Research Group trial. J Clln Oncol 2010;28(15S):543s (abstr7519).

	88. Ci uleanu T, Stelma kh L, Cice nass, Esteban E. Erlotinlb versus docetaxe l o r pemetrexed as second~line therapy in patients with advanced non-small-celllung cancer(NSCLC)and poorprognosis: efficacy and safety results from the phase III TITAN study.ln: Presented at Chicago Thoraeie Multidisclplinary Symposium. 2010 fabstr LBOA5).

Masters GA et al., 2015 [37]. Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update

1. Fragestellung

To provide evidence-based recommendations to update the American Society of Clinical Oncology guideline on systemic therapy for stage IV non–small-cell lung cancer (NSCLC).

2. Methodik

Update der LL von 2009

An Update Committee of the American Society of Clinical Oncology NSCLC Expert Panel based recommendation on a systematic review of randomized controlled trials from January 2007 to February 2014.

LoE

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

GoR

Type of Recommendation	Definition
Evidence-based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong"
Informal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and
No Recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal

Rating for Strength of Recommendation	Definition

	Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with no or minor exceptions; c) minor or no concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists'
	Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with minor and/or few exceptions; c) minor and/or few concerns about study quality; and/or d) the extent of
	Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: a) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, but with important exceptions; c) concerns about study quality; and/or d) the extent of

Weitere Informationen zur Leitlinienmethodik:
http://www.instituteforquality.org/guideline-development-process

3. Empfehlungen

Second-Line Treatment for Patients:

- With nonsquamous cell carcinoma (NSCC): docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed are acceptable
  (evidence quality: high; strength of recommendation: strong).
- With SCC: docetaxel, erlotinib, or gefitinib are acceptable
  (evidence quality: high; strength of recommendation: strong).
- With sensitizing *EGFR* mutations who did not respond to a first-line epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI): combination cytotoxic chemotherapy is recommended for those with NSCC, as listed in under first-line treatment
  (type: informal consensus; evidence quality: intermediate; strength of recommendation: strong).
- With sensitizing *EGFR* mutations who received a first-line EGFR TKI and experienced disease progression after an initial response: may be switched to chemotherapy or another EGFR TKI as second-line therapy
  (type: informal consensus; evidence quality: low; strength of recommendation: weak).
- With *ALK* rearrangement and progression after first-line crizotinib: chemotherapy or ceritinib may be offered
  (chemotherapy: evidence quality: high; strength of recommendation: strong; ceritinib: evidence quality: intermediate; strength of recommendation: moderate).

Third-Line Treatment for Patients:

- Who have not received erlotinib or gefitinib and have PS 0 to 3: erlotinib may be recommended.
- Data are insufficient to recommend routine third-line cytotoxic drugs.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

NICE, 2014 [39]. Afatinib for	1 Guidance 1.1 Afatinib is recommended as an option, within its marketing authorisation, for treating adults with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer

treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (TA 310)	only if: • 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.
Breuer J et al., 2013 [5]. 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) **Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft**	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. **Current treatment** 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]. 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: 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) ☐ other chemotherapy regimens: due to the toxicity of platinum-based regimens, other drug combinations can be used (gemcitabine + docetaxel/paclitaxel/vinorelbine/pemtrexed, paclitaxel + vinorelbine) ☐ single-agent chemotherapy as first-line treatment may be used for elderly patients ☐ targeted therapies: EGFR inhibitors (erlotinib, gefitinib), monoclonal antibodies (bevacizumab) ☐ a combined modality approach [10, 12, 15]. 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]. [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. [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?detectedLanguage=en&source=search_result&search=therapy+nsclc&selectedTitle=3~150&provider=noProvider.

	[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?detectedLanguage=en&source=search_result&search=first+line+therapy+nsclc&selectedTitle=8~150&provider=noProvider. [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).
Semlitsch T et al., 2013 [48]. Crizotinib (Xalkori®) for the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) **Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft**	**Current treatment** As second line therapy the following treatments are recommended: • 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 treat-ment (e.g. erlotinib) 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.
NICE, 2013 [40]. Crizotinib for previously treated non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene (TA 296)	1 Guidance 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. 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.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 05.12.2016

#	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
3	tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or sarcoma* or cancer*:ti,ab,kw
4	advanced:ti,ab,kw or metastat*:ti,ab,kw or metastas*:ti,ab,kw or recurren*:ti,ab,kw or relaps*:ti,ab,kw
5	#2 and #3 and #4
6	nsclc*:ti,ab,kw
7	#1 or #5 or #6
8	#7 from 2011 to 2016

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 05.12.2016

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH]
2	(((non[Title/Abstract]) AND small[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	#1 OR #4
6	(#5) AND ((((advanced[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract])
7	(#6) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
8	(((#7) AND ("2011/12/01"[PDAT] : "2016/12/05"[PDAT])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 05.12.2016

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH]
2	(((non[Title/Abstract]) AND small[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	#1 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract])
7	(((#6) AND ("2011/12/01"[PDAT] : "2016/12/05"[PDAT])) NOT ((comment[Publication Type]) OR letter[Publication Type])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))

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 [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS); 2012. [Zugriff: 07.01.2017]. (Clinical practice guideline; Band LU-003). URL: http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu003-nlscs-stage3.pdf.
3. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Non-small cell lung cancer stage IV [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS); 2013. [Zugriff: 07.01.2017]. (Clinical practice guideline; Band LU-004, vers. 06). URL: http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf.
4. **Australian Government Cancer Council Australia.** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer [online]. 04.2015. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2015. [Zugriff: 07.01.2017]. URL: http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations&printable=yes.
5. **Breuer J, Nachtnebel A.** Afatinib (Giotrif) for the treatment of EGFR TKI-na‹ve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutation(s) [online]. Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBIHTA); 2013. [Zugriff: 06.01.2017]. (Wien (AUT). URL: http://eprints.hta.lbg.ac.at/1020/1/DSD_HSO_Nr.41.pdf
6. **Brodowicz T, Ciuleanu T, Crawford J, Filipits M, Fischer JR, Georgoulias V, et al.** Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2012;23(5):1223-1229.
7. **Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, Fojo T.** Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. Oncologist 2015;20(4):400-410.
8. **de Castria TB, da SEM, Gois AF, Riera R.** Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2013(8):Cd009256. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009256.pub2/abstract.
9. **de Marinis F, Rossi A, Di Maio M, 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.
10. **Ellis PM, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, Ung YC, Group LDS.** Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa), Erlotinib (Tarceva), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline [online]. 7-9, Vers. 2. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO),; 2014. [Zugriff: 06.01.2017]. (Evidence-Based Series. URL: https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34353.
11. **Ellis PM, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, Ung YC.** Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review. Curr Oncol 2015;22(3):e183-215.
12. **Ellis PM, Vella ET, Ung YT, and the Lung Cancer Disease Site Group.** Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 11.2016. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO),; 2016. [Zugriff: 06.01.2017]. (Evidence-Based Series; Band 7-10, Vers. 3). URL: https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077.

13. **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):1015-1026.
14. **Gao H, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H, et al.** Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of randomized trials. Anticancer Drugs 2011;22(9):842-852.
15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use, Teil A, Ziffer III: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie, Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers vom 17. Juli 2014. Berlin (GER): G-BA 2014.
16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 06.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1983/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_BAnz.pdf.
17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib vom 5. November 2015 [online]. 2015. [Zugriff: 07.01.2017]. (Berlin (GER): G-BA. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2375/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163.pdf.
18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ceritinib vom 17.12.2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 06.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2414/2015-12-17_AM-RL-XII_Ceritinib_2015-07-01-D-171.pdf.
19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib vom 03.09.2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 06.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2262/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_BAnz.pdf
20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (Neubewertung nach Fristablauf) vom 15.12.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 06.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/248/.
21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) vom 16.06.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 06.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2621/2016-06-16_AM-RI-XII_Crizotinib_nAWG_D-205.pdf.
22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) vom 04.02.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 06.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2491/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_BAnz.pdf.
23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib vom 15.09.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 06.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2700/.

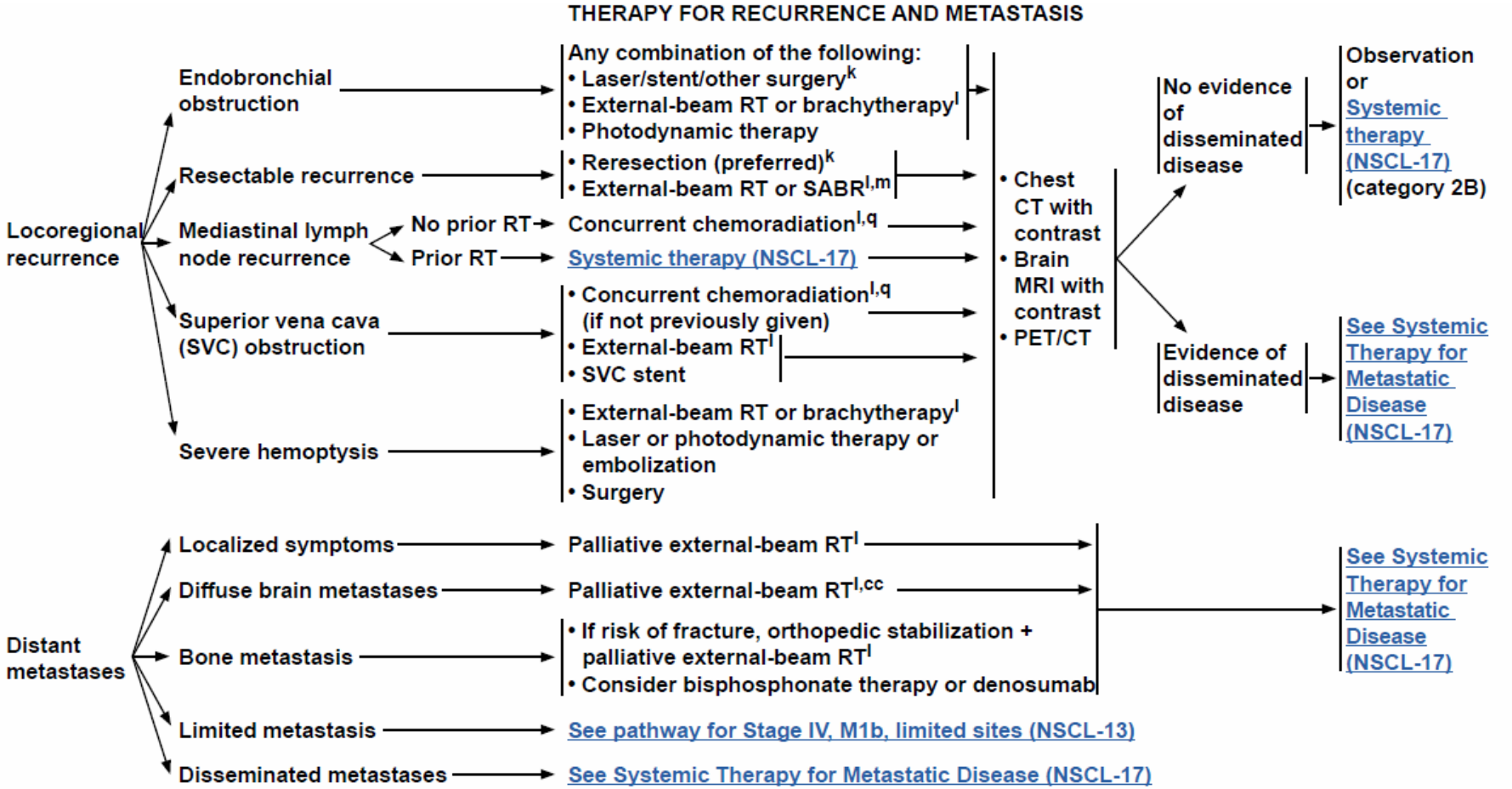
24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet Lungenkarzinom) vom 01.09.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 06.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2621/2016-06-16_AM-RI-XII_Crizotinib_nAWG_D-205.pdf.
25. **Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Dwan K, Beale S, Hockenhull J, et al.** Erlotinib and gefitinib for treating non-small cell lung cancer that has progressed following prior chemotherapy (review of NICE technology appraisals 162 and 175): a systematic review and economic evaluation (Structured abstract) [online]. In: Health Technology Assessment Database. Health Technology Assessment; 2015. [Zugriff: 2]. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32013000864/frame.html.
26. **He X, Wang J, Li Y.** Efficacy and safety of docetaxel for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of Phase III randomized controlled trials. Onco Targets Ther 2015;8:2023-2031.
27. **Hong S, Tan M, Wang S, Luo S, Chen Y, Zhang L.** Efficacy and safety of angiogenesis inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol 2015;141(5):909-921.
28. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Auftrag A13-41 [online]. Köln (GER): IQWIG; 2014. [Zugriff: 07.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 206). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
29. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Auftrag A15-17 [online]. (IQWiG-Berichte Nr. 318). Köln (GER): IQWIG; 2015. [Zugriff: 07.01.2017]. (IQWiG-Berichte. URL: https://www.iqwig.de/download/A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
30. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ceritinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Auftrag A15-24 [online]. Köln (GER): IQWIG; 2015. [Zugriff: 07.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 329). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-24_Ceritinib_Nutzenbewertung_35a_SGB-V.pdf.
31. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nintedanib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Auftrag A15-01 [online]. Köln (GER): IQWIG; 2015. [Zugriff: 07.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 290). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-01_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
32. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Auftrag A [online]. 12.11.2015. Köln (GER): IQWIG; 2015. [Zugriff: 07.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 338). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-32_Nivolumab-neues-AWG_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
33. **Jiang J, Huang L, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, et al.** Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Oncol 2011;50(4):582-588.
34. **Lee JK, Hahn S, Kim DW, Suh KJ, Keam B, Kim TM, et al.** Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. JAMA 2014;311(14):1430-1437.
35. **Li G, Gao S, Sheng Z, Li B.** The Efficacy of Single-Agent Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Biologically Selected Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 19 Randomized Controlled Trials. Chemotherapy 2016;61(4):179-189.
36. **Ma H, Tian X, Zeng XT, Zhang Y, Wang Y, Wang F, et al.** The Efficacy of Erlotinib Versus Conventional Chemotherapy for Advanced Nonsmall-Cell Lung Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review With Meta-Regression and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore) 2016;95(2):e2495.

37. **Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Jr., Brahmer JR, et al.** Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2015;33(30):3488-3515.
38. **National Comprehensive Cancer Network.** Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3 [online]. 16. November 2016. Fort Washington (USA): NCCN; 2017. [Zugriff: 06.01.2017]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
39. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2014. [Zugriff: 07.01.2017]. (NICE technology appraisal guidance Band 310). URL: http://www.nice.org.uk/guidance/ta310
40. **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 [online]. London (GBR): NICE; 2013. [Zugriff: 07.01.2017]. (NICE technology appraisal guidance.; Band 296). URL: http://www.nice.org.uk/guidance/ta296.
41. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** The diagnosis and treatment of lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2011. [Zugriff: 07.01.2017]. (Clinical Guidelines; Band 121). URL: http://www.nice.org.uk/guidance/cg121.
42. **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):476-487.
43. **Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Borgonovo K, Ghilardi M, Lonati V, et al.** Efficacy of fourth-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis of published studies. Anticancer Drugs 2015;26(8):807-812.
44. **Popat S, Mellemgaard A, Fahrbach K, Martin A, Rizzo M, Kaiser R, et al.** Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. Future Oncol 2015;11(3):409-420.
45. **Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM.** Anti-epidermal-growth-factor-receptor agents and complete responses in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 17 phase III randomized controlled trials. Curr Med Res Opin 2015;31(1):25-33.
46. **Qi WX, Tang LN, He AN, Yao Y, Shen Z.** Incidence and risk of treatment-related mortality in cancer patients treated with EGFR-TKIs: a meta-analysis of 22 phase III randomized controlled trials. Respir Med 2013;107(8):1280-1283.
47. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of lung cancer. A national clinical guideline [online]. 02.2014. Edinburgh (GBR): SIGN; 2014. [Zugriff: 07.01.2017]. (SIGN publication; Band 137). URL: http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf.
48. **Semlitsch T, Jeitler K.** Crizotinib (Xalkori) for the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [online]. Wien (AUT): Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBIHTA); 2013. [Zugriff: 06.01.2017]. (DSD: Horizon Scanning in Oncology; Band 35). URL: http://eprints.hta.lbg.ac.at/993/1/DSD_HSO_Nr.35_Revised.pdf.
49. **Sheng J, Yang Y, Ma Y, Yang B, Zhang Y, Kang S, et al.** The efficacy of combining antiangiogenic agents with chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer who failed first-line chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015;10(6):e0127306.
50. **Sheng J, Yang YP, Yang BJ, Zhao YY, Ma YX, Hong SD, et al.** Efficacy of Addition of Antiangiogenic Agents to Taxanes-Containing Chemotherapy in Advanced Nonsmall-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis and Systemic Review. Medicine (Baltimore) 2015;94(31):e1282.
51. **Sheng J, Yang YP, Zhao YY, Qin T, Hu ZH, Zhou T, et al.** The Efficacy of Combining EGFR Monoclonal Antibody With Chemotherapy for Patients With Advanced Nonsmall

Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis From 9 Randomized Controlled Trials. Medicine (Baltimore) 2015;94(34):e1400.
52. **Sheng Z, Zhang Y.** The Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor: A Meta-analysis of 25 RCTs. Am J Clin Oncol 2015.
53. **Shi L, Tang J, Tong L, Liu Z.** Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Lung Cancer 2014;83(2):231-239.
54. **Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, Sequist LV, Ireland B, et al.** Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143(5 Suppl):e341S-e368S.
55. **Sun L, Ma JT, Zhang SL, Zou HW, Han CB.** Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Med Oncol 2015;32(2):473.
56. **Vale CL, Burdett S, Fisher DJ, Navani N, Parmar MK, Copas AJ, et al.** Should Tyrosine Kinase Inhibitors Be Considered for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Wild Type EGFR? Two Systematic Reviews and Meta-Analyses of Randomized Trials. Clin Lung Cancer 2015;16(3):173-182 e174.
57. **Wauters I, Robays J, Verleye L, Holdt Henningsen K, Hulstaert F, Berghmans T, et al.** Non-small cell and small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up [online]. Brüssel (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre; 2013. [Zugriff: 07.01.2017]. (KCE Report; Band 206). URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_206_lung_cancer.pdf.
58. **Xiao BK, Yang JY, Dong JX, Ji ZS, Si HY, Wang WL, et al.** Meta-analysis of seven randomized control trials to assess the efficacy and toxicity of combining EGFR-TKI with chemotherapy for patients with advanced NSCLC who failed first-line treatment. Asian Pac J Cancer Prev 2015;16(7):2915-2921.
59. **Xu JL, Jin B, Ren ZH, Lou YQ, Zhou ZR, Yang QZ, et al.** Chemotherapy plus Erlotinib versus Chemotherapy Alone for Treating Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. PLoS One 2015;10(7):e0131278.
60. **Yu S, Xu Q, Yuan Y, Li X, Cai H.** Erlotinib-based targeted dual agent versus erlotinib alone in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. Curr Med Res Opin 2016;32(12):1927-1934.
61. **Zhang TT, Wang RM, Yang Z, Chen GB.** Dual inhibiting EGFR and VEGF pathways versus EGFR-TKIs alone in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Transl Oncol 2016;18(6):576-581.
62. **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.
63. **Zhong A, Xiong X, Shi M, Xu H.** The efficacy and safety of pemetrexed-based doublet therapy compared to pemetrexed alone for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an updated meta-analysis. Drug Des Devel Ther 2015;9:3685-3693.
64. **Zhou H, Zeng C, Wang LY, Xie H, Zhou J, Diao P, et al.** Chemotherapy with or without gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 6,844 patients. Chin Med J (Engl) 2013;126(17):3348-3355.
65. **Zhou JG, Tian X, Wang X, Tian JH, Wang Y, Wang F, et al.** Treatment on advanced NSCLC: platinum-based chemotherapy plus erlotinib or platinum-based chemotherapy alone? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Med Oncol 2015;32(2):471.

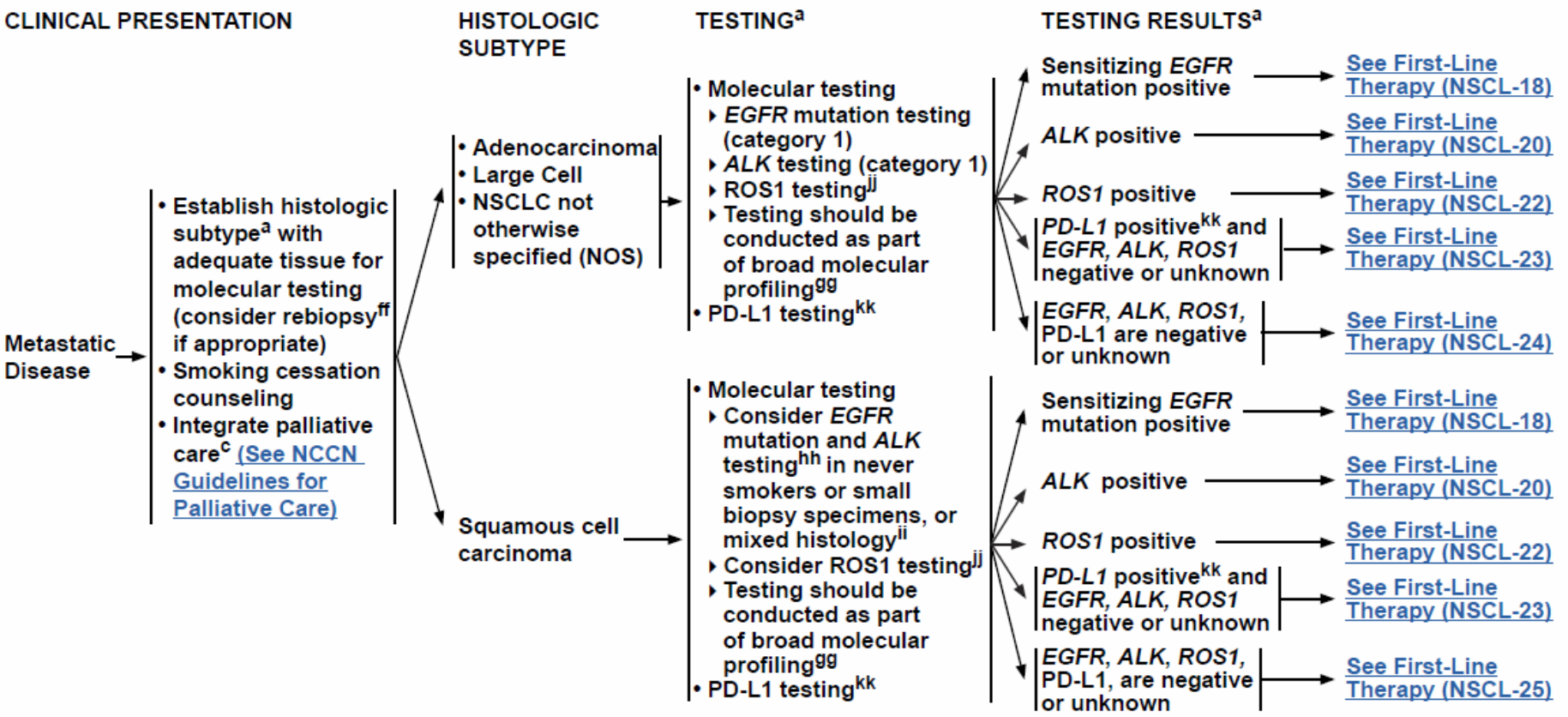
Gemeinsamer Bundesausschuss

Anhang**Therapiealgorithmus aus NCCN, 2017**



[k]See Principles of Surgical Therapy (NSCL-B).
[l]See Principles of Radiation Therapy (NSCL-C).
[m]Interventional radiology ablation is an option for selected patients.

[q]See Chemotherapy Regimens Used with Radiation Therapy (NSCL-E).
[cc]See NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers.



[a] See Principles of Pathologic Review (NSCL-A).

[c] Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010;363:733-742.

[ff] If repeat biopsy is not feasible, plasma biopsy should be considered.

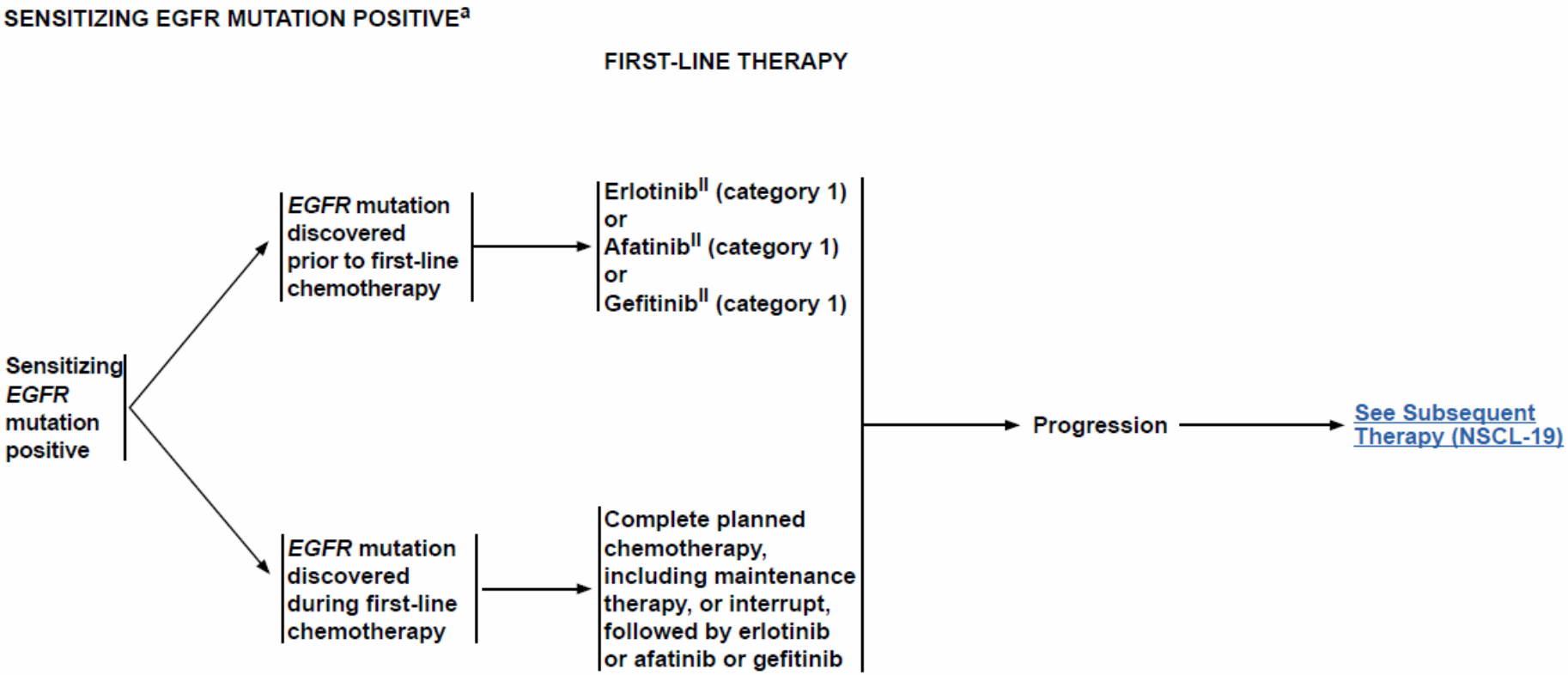
[gg] The NCCN NSCLC Guidelines Panel strongly advises broader molecular profiling with the goal of identifying rare driver mutations for which effective drugs may already be available, or to appropriately counsel patients regarding the availability of clinical trials. Broad molecular profiling is a key component of the improvement of care of patients with NSCLC. See Emerging Targeted Agents for Patients With Genetic Alterations (NSCL-H).

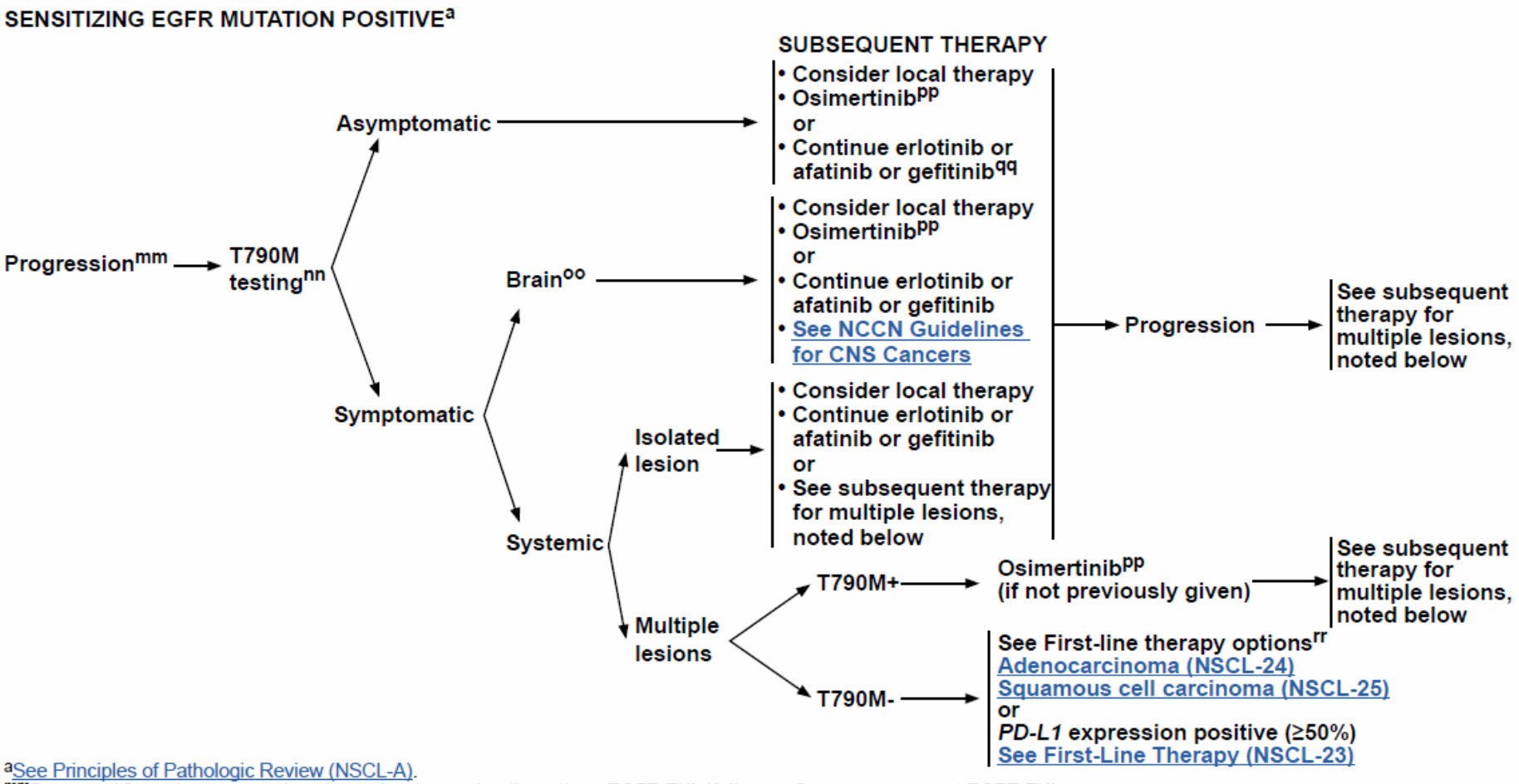
[hh] In patients with squamous cell carcinoma, the observed incidence of *EGFR* mutations is 2.7% with a confidence that the true incidence of mutations is less than 3.6%. This frequency of *EGFR* mutations does not justify routine testing of all tumor specimens. Forbes SA, Bharma G, Bamford S, et al. The catalogue of somatic mutations in cancer (COSMIS). Curr Protoc Hum Genet 2008;chapter 10:unit 10.11.

[ii] Paik PK, Varghese AM, Sima CS, et al. Response to erlotinib in patients with *EGFR* mutant advanced non-small cell lung cancers with a squamous or squamous-like component. Mol Cancer Ther 2012;11:2535-2540.

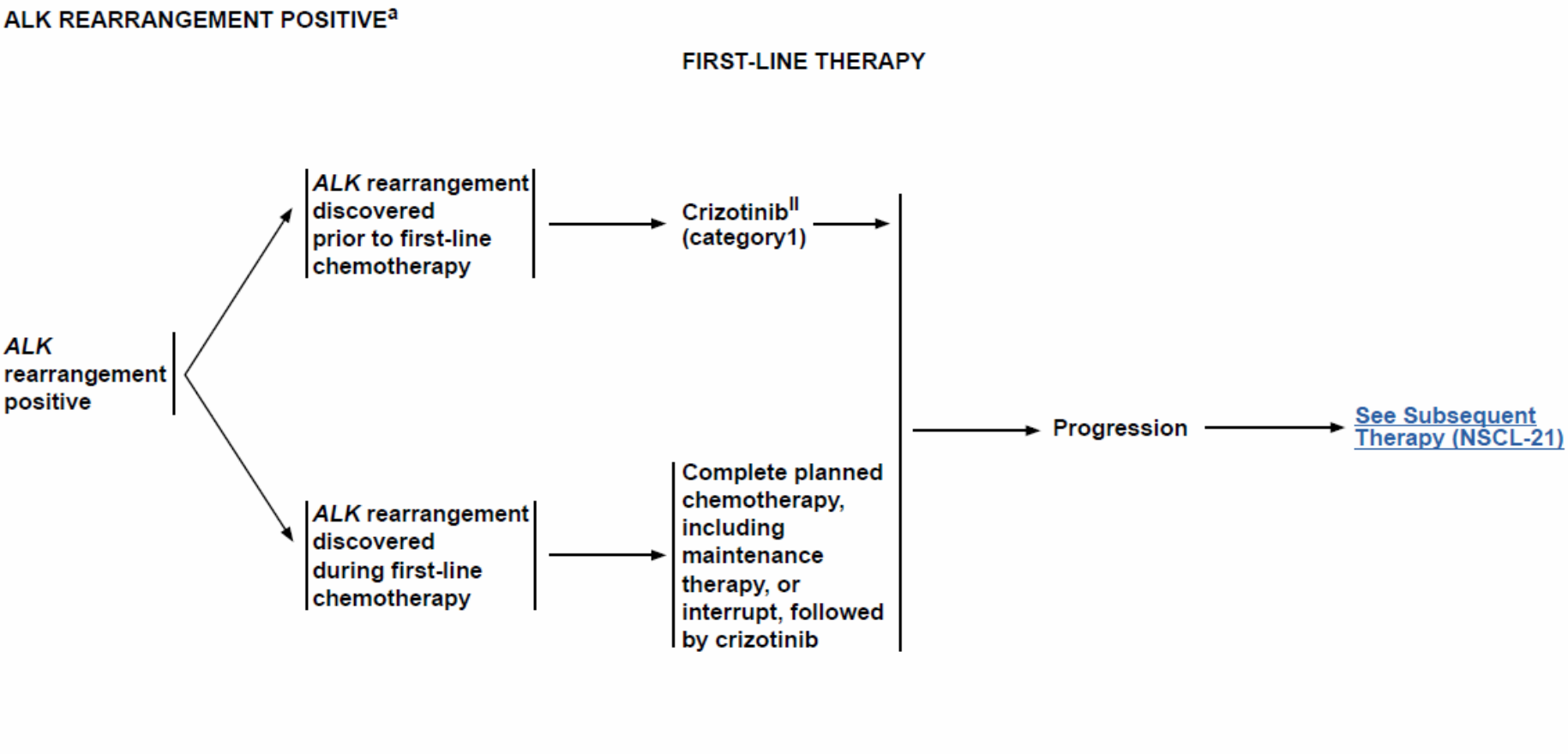
[jj] Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2014;371:1963-1971.

[kk] PD-L1 expression levels of ≥50% are a positive test result for first-line pembrolizumab therapy.

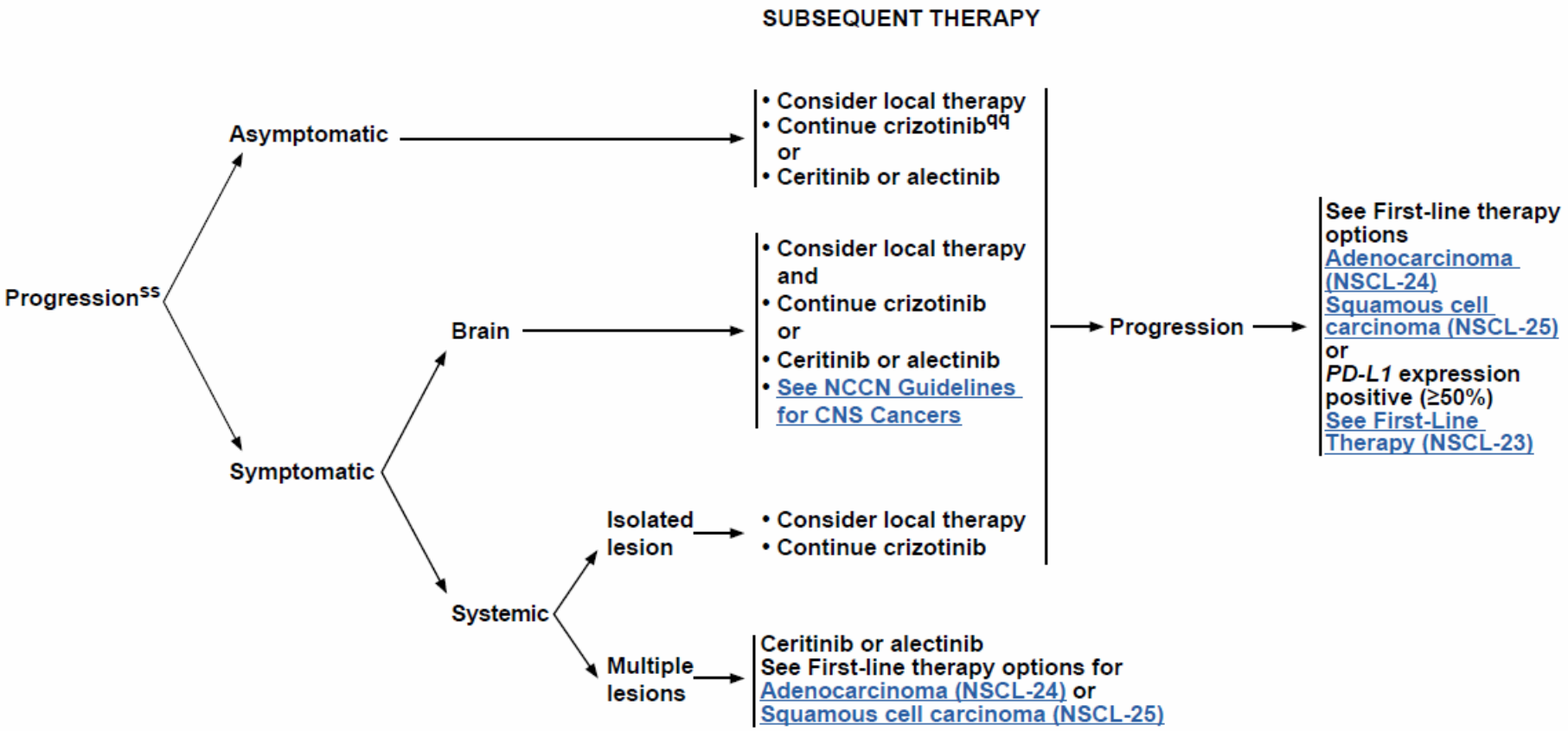

SENSITIZING EGFR MUTATION POSITIVE[a]
FIRST-LINE THERAPY
Sensitizing EGFR mutation positive
EGFR mutation discovered prior to first-line chemotherapy
Erlotinib[II] (category 1)
or
Afatinib[II] (category 1)
or
Gefitinib[II] (category 1)
EGFR mutation discovered during first-line chemotherapy
Complete planned chemotherapy, including maintenance therapy, or interrupt, followed by erlotinib or afatinib or gefitinib
Progression
See Subsequent Therapy (NSCL-19)



[a] See Principles of Pathologic Review (NSCL-A).
[mm] Beware of flare phenomenon in subset of patients who discontinue EGFR TKI. If disease flare occurs, restart EGFR TKI.
[nn] If tissue biopsy is not feasible, plasma biopsy should be considered.
[oo] Consider pulse erlotinib for carcinomatosis meningitis.
[pp] Osimertinib is an option for patients with metastatic EGFR T790M mutation-positive tumors, as determined by an FDA-approved test or other validated laboratory-developed test performed in a CLIA-approved laboratory.
[qq] For rapid radiologic progression or threatened organ function, alternate therapy should be instituted.
[rr] Afatinib + cetuximab may be considered in patients with disease progression on EGFR TKI therapy.

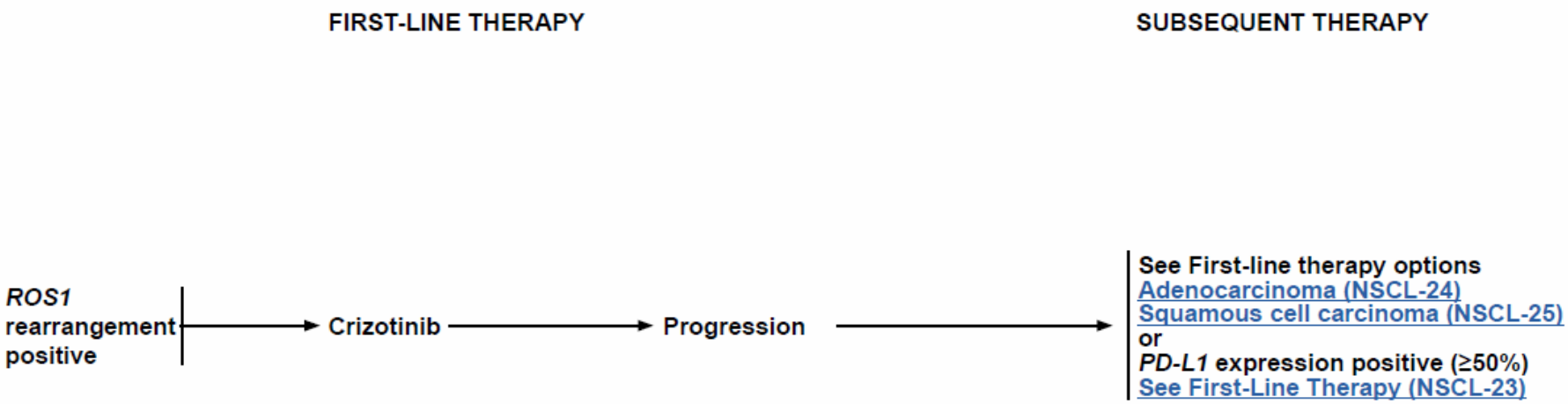

ALK REARRANGEMENT POSITIVE[a]
FIRST-LINE THERAPY
ALK rearrangement positive
ALK rearrangement discovered prior to first-line chemotherapy
Crizotinib[ll] (category1)
ALK rearrangement discovered during first-line chemotherapy
Complete planned chemotherapy, including maintenance therapy, or interrupt, followed by crizotinib
Progression
See Subsequent Therapy (NSCL-21)

ALK REARRANGEMENT POSITIVE[a]

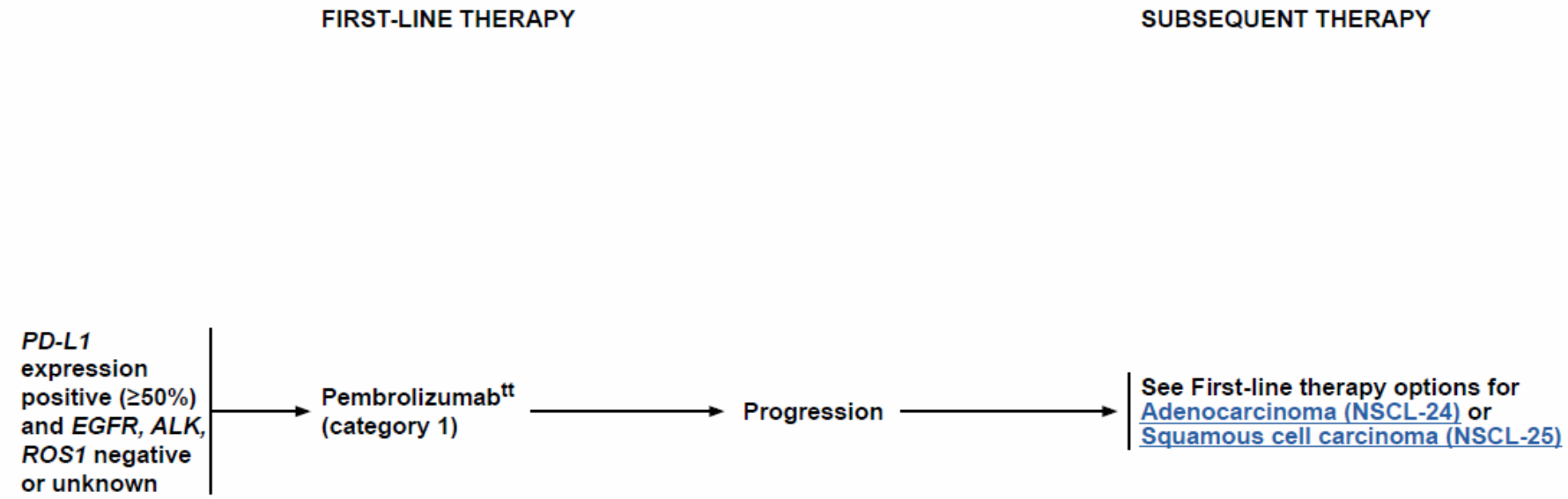


[a]See Principles of Pathologic Review (NSCL-A).
[qq]For rapid radiologic progression or threatened organ function, alternate therapy should be instituted.
[ss]Patients who are intolerant to crizotinib may be switched to ceritinib or alectinib.

ROS1 REARRANGEMENT POSITIVE[a]

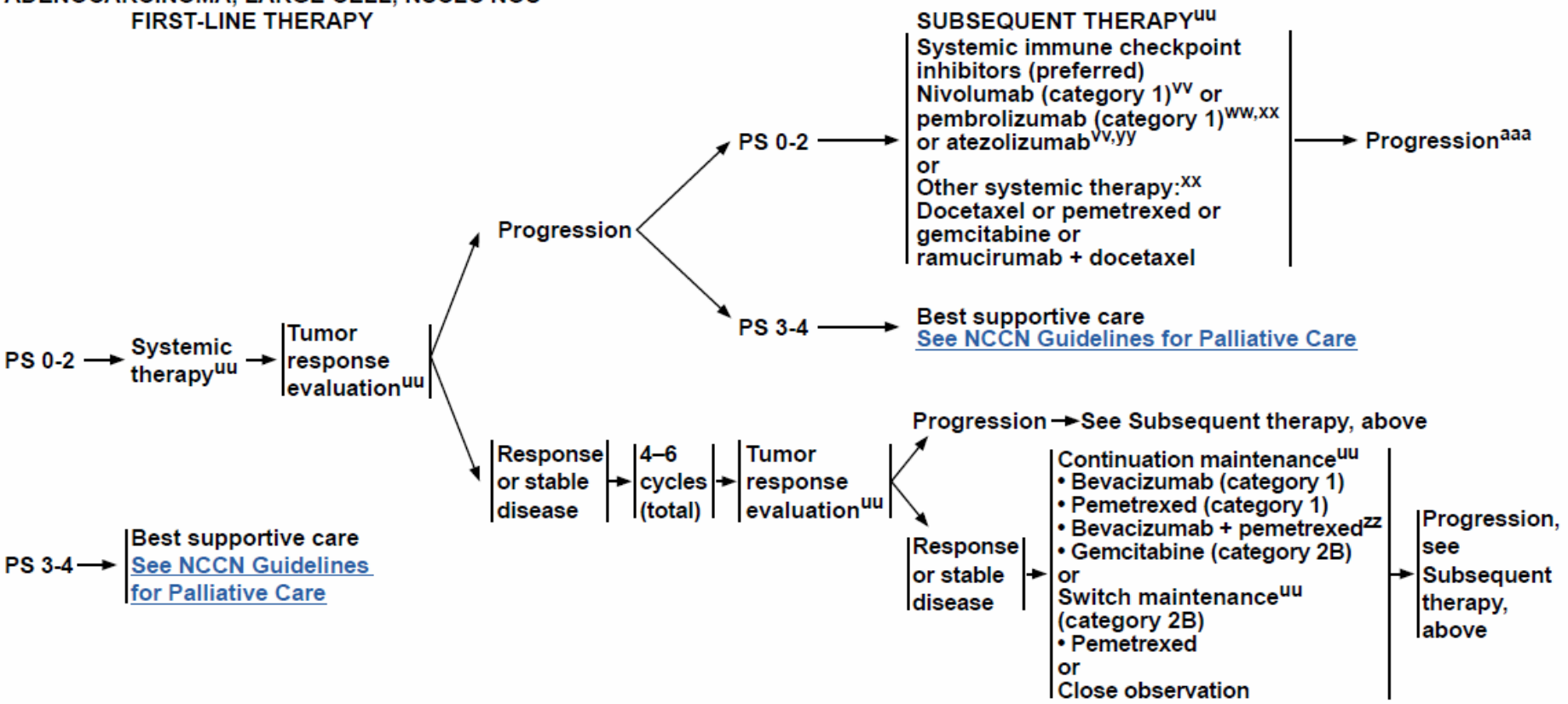


PD-L1 EXPRESSION POSITIVE[a]

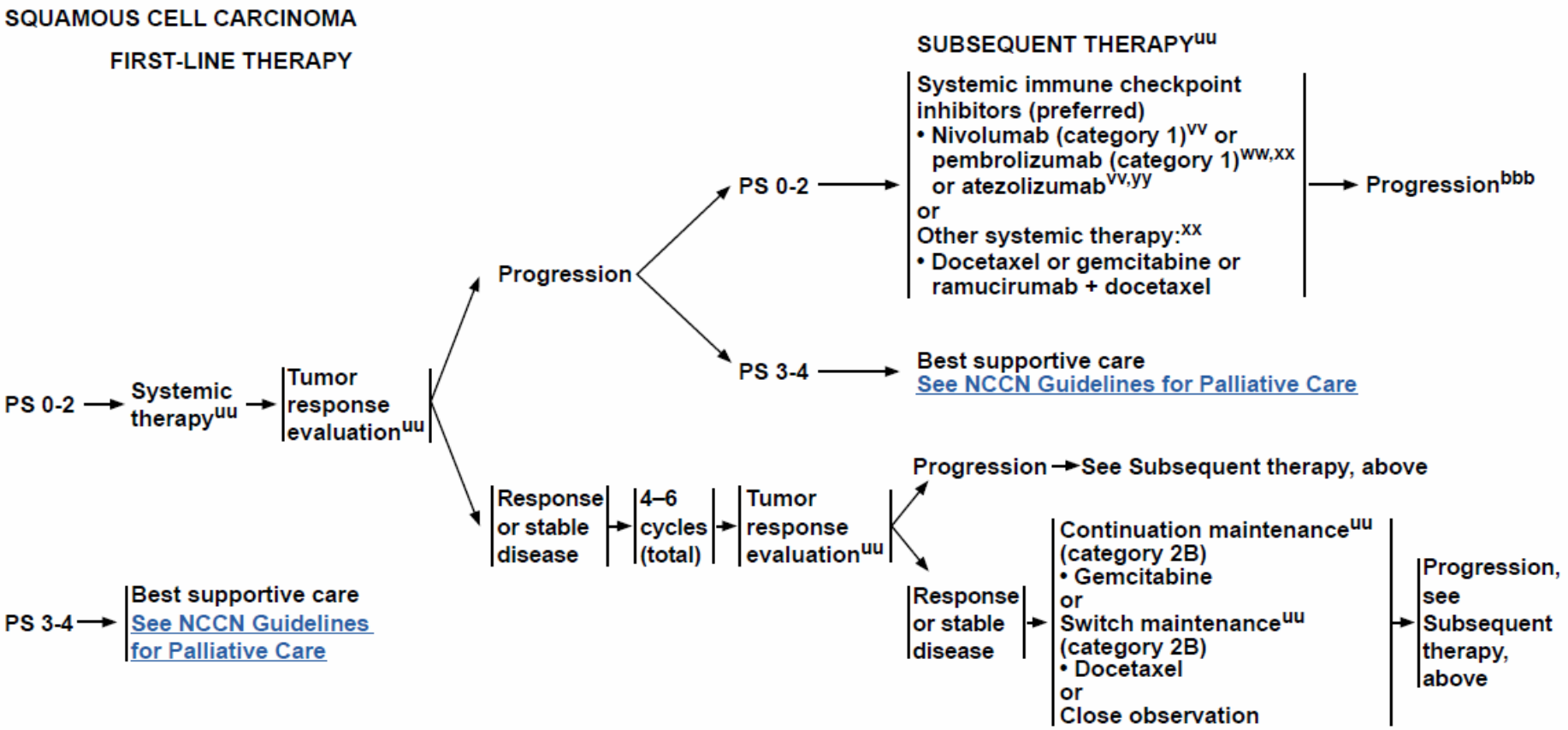


ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS

FIRST-LINE THERAPY



[uu] See Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-F).
[vv] If pembrolizumab not previously given.
[ww] Pembrolizumab is approved for patients with NSCLC tumors with PD-L1 expression levels ≥1%, as determined by an FDA-approved test.
[xx] If not previously given.
[yy] Barlesi F, Park K, Ciardiello F, et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC [abstract]. ESMO Congress; Copenhagen. ESMO 2016: LBA44.
[zz] If bevacizumab was used with a first-line pemetrexed/platinum chemotherapy regimen.
[aaa] If not already given, options for PS 0-2 include (nivolumab, pembrolizumab, or atezolizumab), docetaxel (category 2B), pemetrexed (category 2B), gemcitabine (category 2B), or ramucirumab + docetaxel (category 2B); options for PS 3-4 include best supportive care. Options for further progression are best supportive care or clinical trial.



[uu]See Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-F).
[vv]If pembrolizumab not previously given.
[ww]Pembrolizumab is approved for patients with NSCLC tumors with PD-L1 expression levels ≥1%, as determined by an FDA-approved test.
[xx]If not previously given.
[yy]Barlesi F, Park K, Ciardiello F, et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC [abstract]. ESMO Congress; Copenhagen. ESMO 2016: LBA44.
[bbb]If not already given, options for PS 0-2 include (nivolumab, pembrolizumab, or atezolizumab), docetaxel (category 2B), gemcitabine (category 2B), or ramucirumab + docetaxel (category 2B); options for PS 3-4 include best supportive care. Options for further progression are best supportive care or clinical trial.

Gemeinsamer Bundesausschuss

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.

Abbildung 1: aus Socinski MA et al., 2013.

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

Abbildung 2: aus de Marinis F et al., 2011

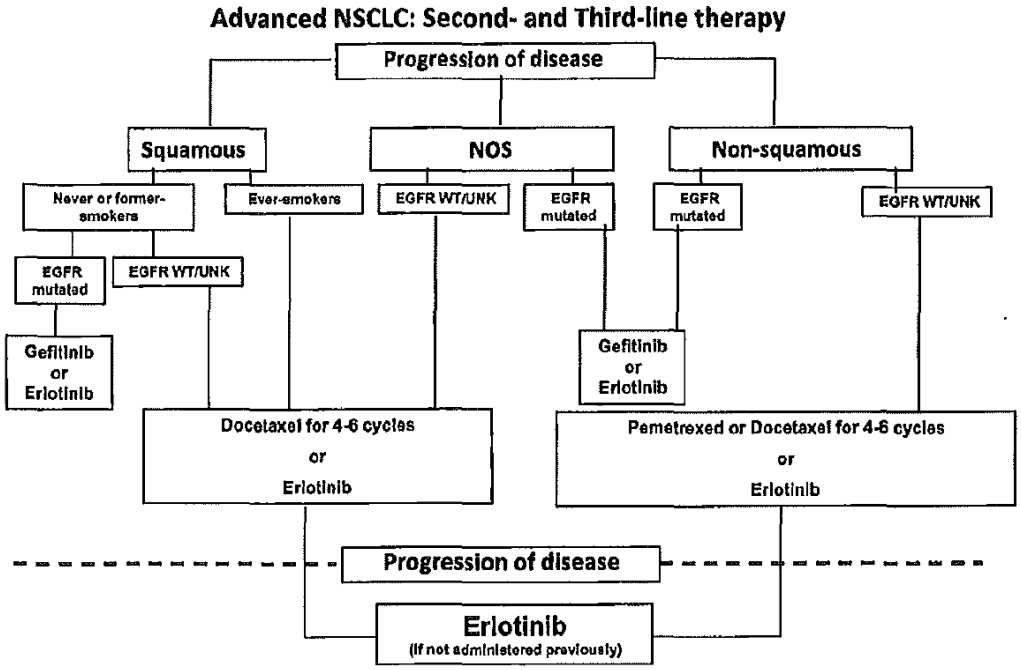


Fig. 3. Suggested algorithm for second- and third-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NOS: not otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).

Abbildung 3: aus de Marinis F et al., 2011.

Table 1 Trial and Patient Characteristics (Based on All Randomized Patients)

Trial	Accrual Period	Patient n	TKI	Control	Median Age (Range)	Sex (% Female)	PS (% 0/1)	Ethnicity	Smoking History (% Never)	Histology (% Adenocarinoma)	Patients With Known EGFR Status (% of Total Randomized)	EGFR Mutation, n (% of Total With Known Status)	EGFR Wild Type, n (% of Total With Known Status)
Trials of Second-Line Treatment													
SIGN[26]	2003-2004	141	Gefitinib	Docetaxel	61 (29-85)	30	67	Western	25	Unknown	NR	NR	NR
V-15-32[27]	2003-2006	489 (387[a])	Gefitinib	Docetaxel	Unknown	38	96	Asian	32	78	57 (12)	31 (55)	26 (45)
Herbst et al[28]	2004-2005	79	Erlotinib	Docetaxel or pemetrexed with bevacizumab	65.5 (40-88)	49	100	Western	13	78	30 (38)	1 (3)	29 (97)
INTEREST[29]	2004-2006	1466 (1316[a])	Gefitinib	Docetaxel	60.5 (20-84)	35	88	Western	20	54	267 (18)	38 (14)	229 (86)
ISTANA[30]	2005-2006	161	Gefitinib	Docetaxel	57.5 (20-74)	38	93	Asian	41	68	NR	NR	NR
Li et al[36]	2006-2008	98	Gefitinib	Docetaxel	Unknown	Unknown	Unknown	Asian	Unknown	Unknown	NR	NR	NR
TITAN[31]	2006-2010	424	Erlotinib	Docetaxel or pemetrexed	59 (22-79)	24	80	Western	17	50	160 (38)	11 (7)	149 (93)
HORG[32]	2006-2010	332	Erlotinib	Pemetrexed	65.5 (37-86)	18	85	Western	16	77 (non-sq)	NR	NR	NR
CTONG 0806[9,b]	2009-2012	157	Gefitinib	Pemetrexed	56.5 (24-78)	36	100	Asian	49	96	157 (100)	Only WT patients	157 (100)
TAILOR[9,b]	2007-2012	219	Erlotinib	Docetaxel	66.5 (35-83)	31	91	Western	22	68 (greater % in TKI arm)	219 (100)	Only WT patients	219 (100)
KCSG-LU08-01[33]	2008-2010	135	Gefitinib	Pemetrexed	61 (30-78) (younger in TKI arm)	85	91	Western	100	100	71 (53)	33 (46)	38 (54)
PROSE[34]	2008-2012	263	Erlotinib	Docetaxel or pemetrexed	65 (33-85)	27	94	Western	14	88 (non-sq)	177 (67)	14 (8)	163 (92)
DELTA[35]	2009-2012	301	Erlotinib	Docetaxel	67.5 (31-85)	29	96	Asian	25	69	255	51 (20)	199 (78)
Li et al[37,b]	2008-2014	123	Erlotinib	Pemetrexed	54.5 (30-75)	36	94	Asian	26	100	123 (100)	Only WT patients	123 (100)
Total		4388 (4136)									1516 (35)	179 (12)	1332 (88)
Trials of Maintenance Treatment													
SATURN[38]	2005-2008	889	Erlotinib	Placebo	60 (30-83)	26	100%	Western	17	45	368 (41)	40 (11)	328 (89)
IFCT-GFPC 0502 (NCT00300586)[39]	2006-2009	310[c]	Erlotinib	Observation	58 (36-72)	27	100%	Western	9	65	114 (37)	8 (7)	106 (93)
EORTC 08021[40]	2004-2009	173	Gefitinib	Placebo	61 (28-80)	23	94%	Western	22	51	NR	NR	NR

Abbildung 4: Studiencharakteristika nach Vale CL, et al. 2015

Table 1 Continued

Trial	Accrual Period	Patient n	TKI	Control	Median Age (Range)	Sex (% Female)	PS (% 0/1)	Ethnicity	Smoking History (% Never)	Histology (% Adenocarinoma)	Patients With Known EGFR Status (% of Total Randomized)	EGFR Mutation, n (% of Total With Known Status)	EGFR Wild Type, n (% of Total With Known Status)
INFORM[41]	2008-2009	296	Gefitinib	Placebo	55 (20-75)	41	98%	Asian	54	71	79 (27)	30 (38)	49 (62)
SWOG S0023[42]	2001-2005	261	Gefitinib	Placebo	61 (24-81)	37	96%	Western	Unknown	31	NR	NR	NR
ATLAS[43,d]	2005-2008	768	Erlotinib	Placebo	64 (range unknown)	48	100%	Western	16	81	347 (45)[e]	52 (15)	295 (85)
Total		2697									908 (34)	130 (14)	778 (86)

Abbreviations: ATLAS = Avastin Tarceva Lung Adenocarcinoma Study; CTONG = Chinese Thoracic Oncology Group; DELTA = Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial; EGFR = epidermal growth factor receptor; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HORG = Hellenic Oncology Research Group; IFCT-GFPC = Partenariat Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie; INFORM = Iressa in NSCLC FOR Maintenance; INTEREST = IRESSA Non-small-cell lung cancer Trial Evaluating REsponse and Survival against Taxotere; ISTANA = Iressa as Second-line Therapy in Advanced NSCLC; KCSG = Korean Cancer Study Group; non-sq = Non-Squamous; PROSE = Predicting Response to Second-Line Therapy Using Erlotinib; PS = performance status; SATURN = Sequential Tarceva in Unresectable NSCLC; SIGN = Second-line Indication of Gefitinib in NSCLC; SWOG = South West Oncology Group; TAILOR = Tarceva Italian Lung Optimization Trial; TITAN = Tarceva In Treatment of Advanced NSCLC; TKI = tyrosine kinase inhibitor; WT = wild type.

[a]Progression-free survival analyses for patient number in parentheses, but patient characteristics reported for all patients.

[b]Only randomized patients with wild type EGFR.

[c]Three-arm trial including 464 randomized patients but only 2 arms included here.

[d]Includes bevacizumab in both arms.

[e]Total for progression-free survival, total for overall survival is 345.

Abbildung 5: Studiencharakteristika nach Vale CL, et al. 2015