



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

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

**Crizotinib**

Vom 16. Juni 2016

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	17
4. Verfahrensablauf .....	17
5. Beschluss .....	19
6. Anhang .....	30
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	30
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>37</b>
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
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>38</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	39
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	44
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	45
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	45
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	46
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	47

5.1	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	47
5.2	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH .....	94
5.3	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG .....	100
5.4	Stellungnahme der medac GmbH .....	109
5.5	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	116
5.6	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA .....	123
5.7	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	137
5.8	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	142
5.9	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.....	149
5.10	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	154
5.11	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. ....	160
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>175</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	175
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	199

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

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

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

Am 23. November 2015 hat Crizotinib (Xalkori®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten: „XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC).“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 21. Dezember 2015, d.h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Crizotinib mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2016 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß

des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Crizotinib 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 Crizotinib (Xalkori®) gemäß Fachinformation

„XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC).“

### 2.1.2 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

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

---

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

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 Crizotinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

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

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

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

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

Afatinib: Beschluss vom 05.11.2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 26.02.2016): 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 (NSCL) – Kombinationstherapie

zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ.

Als Vergleichstherapie für Crizotinib kommen nach der vorliegenden Evidenz aus Leitlinien und systematischen Reviews grundsätzlich jene Therapieoptionen in Betracht, die auch ohne Berücksichtigung des ALK-Status in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms angewandt werden. Da ALK-positive nicht-kleinzellige Lungenkarzinome jedoch in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufzeigen und EGFR-Mutation-negativ sind, wurden Therapieoptionen, die auf einer EGFR-Mutation basieren oder explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Hiervon ausgehend stellt bei entsprechendem Allgemeinzustand des Patienten eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie den Standard dar, die nach vorliegender Evidenz und dem Zulassungsstatus der betreffenden Arzneimittel eine Kombination aus Cisplatin mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) umfasst. Eine Präferenz für eine bestimmte Kombination lässt sich dabei nicht ableiten. Bei der Entscheidung für eine bestimmte Kombination sind v.a. patientenindividuelle Faktoren ausschlaggebend. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch 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 werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).

Die Frage, inwieweit eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 in Betracht gezogen werden sollte, wird in den vorliegenden Leitlinien nicht eindeutig beantwortet; hier ist das Toxizitätsprofil einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem zu erwartenden Nutzen unter Berücksichtigung eines reduzierten Allgemeinzustandes und von weiteren patientenindividuellen Kriterien abzuwägen. Alternativ kommt für Patienten mit ECOG-PS 2 eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht, die für diese Patientengruppe, neben der Platin-basierten Kombinationschemotherapie, als zweckmäßig angesehen wird.

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 Crizotinib wie folgt bewertet:

Es liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Crizotinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine deutliche Verbesserung von krankheitsspezifischen Symptomen, was insgesamt als für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung zu werten ist, und zudem eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird.

#### Begründung:

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie PROFILE 1014, die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen wird. Hierbei handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie für die Anwendung von Crizotinib im vorliegenden neuen Anwendungsgebiet.

Die Studie PROFILE 1014 ist eine randomisierte, kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Crizotinib gegenüber einer Platin-basierten Chemotherapie. Für die in der Kontrollgruppe angewandte Platin-basierte Chemotherapie konnte entweder Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (Cisplatin + Pemetrexed) oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (Carboplatin + Pemetrexed) vom Studienarzt nach der Randomisierung patientenindividuell bestimmt werden. Somit erlaubt die Studie einen direkten Vergleich von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings bleibt unklar, ob im Rahmen der Entscheidung des Studienarztes in allen Zentren Carboplatin nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen zum Einsatz kam.

In die Studie wurden 343 Patienten mit ALK-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium eingeschlossen, die im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert wurden. Von den 169 Patienten, die im

Kontrollarm mit einer Platin-basierten Chemotherapie erhielten, wurden 91 Patienten (54 %) mit Cisplatin + Pemetrexed und 78 Patienten (46 %) mit Carboplatin + Pemetrexed behandelt. Die Studie wurde an 169 Zentren in 31 Ländern weltweit im Zeitraum Januar 2011 bis November 2013 durchgeführt.

Die vorliegenden Ergebnisse der Studie basieren auf dem Datenschnitt vom 30.11.2013, welcher die finale Analyse des primären Endpunkts „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ und eine Analyse aller weiteren Endpunkte abbildet. Zu diesem Zeitpunkt hatten bereits 70 % der Patienten vom Kontrollarm auf eine Behandlung mit Crizotinib gewechselt („Cross-over“). Die nach dem 30.11.2013 weiter erhobenen Daten sollen laut Studienbericht in einem zusätzlichen (supplemental) Studienbericht dargestellt werden.

Da sich die mittlere Behandlungsdauer in der Studie zwischen Crizotinib und der Platin-basierten Chemotherapie in der Kontrollgruppe deutlich unterscheidet, werden die *Time-to-Event*-Analysen für die Bewertung herangezogen.

In die Studie wurden Patienten mit einem ECOG Performance-Status von 0 bis 2 eingeschlossen. Wenngleich der Anteil von Patienten mit ECOG Performance-Status 2 an der Studienpopulation letztlich gering war, wird diese Gruppe in die Gesamtaussage zum Zusatznutzen mit eingeschlossen. Diesbezüglich werden auch die distinkten Charakteristika von Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC berücksichtigt, die durchschnittlich jünger sind, weniger Komorbiditäten und einen besseren Allgemeinzustand aufweisen.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Hazard Ratio: 0,82 [0,54; 1,26], p-Wert = 0,180). Ein Zusatznutzen von Crizotinib für das Gesamtüberleben ist somit nicht belegt.

Das Ergebnis beruht auf einer Interimsanalyse auf Basis einer frühreifen Datenlage zu den Überlebenszeiten und ist daher als vorläufig einzustufen; der Median der Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht. Eine abschließende Bewertung der Effekte auf das Gesamtüberleben kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vorgenommen werden. Bei der Bewertung wird berücksichtigt, dass zum Zeitpunkt der Analyse 70 % der Patienten vom Kontrollarm auf eine Behandlung mit Crizotinib gewechselt hatten („Cross-over“), wodurch das Ergebnis zum Gesamtüberleben einer potenziell starken Verzerrung unterliegt.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Crizotinib-Behandlungsgruppe gegenüber die Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert: 10,9 Monate vs. 7,0 Monate im Median (Hazard Ratio: 0,45 [0,35; 0,6], p-Wert < 0,001)

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie PROFILE 1014 über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksich-

tigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

### *Symptomatik*

Zur Bewertung von Therapieeffekten auf die Symptomatik liegen die Daten der Symptomskalen des Krebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Lungenkrebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 vor. Für die Bewertung werden die *Time-to-Event*-Analysen herangezogen, die auf der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert basieren.

Für die Symptome Dyspnoe, Husten, Schmerzen, Schmerzen (Thorax) sowie Fatigue zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Crizotinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie. Zudem zeigen sich für Crizotinib statistisch signifikant bessere Ergebnisse bei Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Haarausfall sowie Mundschmerzen.

Ein statistisch signifikanter Nachteil von Crizotinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie zeigt sich einzig hinsichtlich der Verschlechterung von Diarrhoen.

Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen konnte festgestellt werden bei den Symptomen Bluthusten, Schmerzen (Arm/Schulter) / Schmerzen (andere) sowie Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung, periphere Neuropathie und Schluckbeschwerden.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu der in Studie PROFILE 1014 Patienten-berichteten Symptomatik überwiegen eindeutig die positiven Effekte von Crizotinib, die insgesamt eine deutliche Verbesserung der Symptomatik für die Behandlung mit Crizotinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie aufzeigen, insbesondere auch bei den für das fortgeschrittene Lungenkarzinom charakteristischen Symptomen Dyspnoe, Husten und Schmerzen, die für Patienten bedeutsame Symptome darstellen.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in Studie PROFILE 1014 anhand der Funktionsskalen des Krebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. In den für die Bewertung herangezogenen *Time-to-Event*-Analysen zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt für Crizotinib bei allen Funktionsskalen: globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion.

Somit zeigen sich durchweg bei allen Parametern des Fragebogens zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Vorteile für die Behandlung mit Crizotinib, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Platin-basierten Chemotherapie bewertet werden.

### Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse hat in der PROFILE1014-Studie nahezu jeder Patient mindestens einmal erfahren, sowohl die mit Crizotinib als auch die mit Platin-basierter Chemotherapie behandelten Patienten. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Hinsichtlich der unter beiden Therapien aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) zeigt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse kein statistisch signifikanter Unterschied. Bei den schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad 3 oder 4 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlungsgruppe mit Crizotinib. Zudem konnte eine statistisch signifikante Verringerung von Therapieabbrüchen aufgrund von uner-

wünschten Ereignissen in der Behandlungsgruppe mit Crizotinib gegenüber der Kontrollgruppe mit Platin-basierter Chemotherapie beobachtet werden. Bei den dargestellten spezifischen unerwünschten Ereignissen zeigen sich im Vergleich der Behandlungsgruppen teils Nachteile, teils Vorteile, wobei weder das eine noch das andere eindeutig überwiegt.

Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu den Nebenwirkungen einen Vorteil für die Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zur Platin-basierten Chemotherapie auf.

### Gesamtbewertung

Für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib in der Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms liegen aus der Studie PROFILE 1014 Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben, das in der vorliegenden Indikation einen bedeutenden Endpunkt darstellt, ist kein Zusatznutzen für die Behandlung mit Crizotinib belegt. Das vorliegende Zwischenergebnis zum Gesamtüberleben unterliegt einer potenziell starken Verzerrung, aufgrund der hohen Anzahl an Patienten, die vom Kontrollarm der Studie auf eine Behandlung mit Crizotinib gewechselt haben.

Bei der krankheitsspezifischen Symptomatik zeigt sich eine deutliche Verbesserung, insbesondere auch bei den für das fortgeschrittene Lungenkarzinom charakteristischen und für Patienten bedeutsamen Symptomen.

Zusammengenommen mit den durchweg positiven Effekten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und zudem Vorteilen hinsichtlich der Nebenwirkungen wird in der Gesamtaussage ein beträchtlicher Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) festgestellt.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Diese Einstufung ist damit begründet, dass insbesondere die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund des offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt werden.

Des Weiteren bestehen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der in Studie PROFILE 1014 vorgegebenen Auswahlmöglichkeit zwischen Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit Pemetrexed, in der Kontrollgruppe der Studie. Von den 100 Studienzentren, in denen Patienten mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde in 32 Zentren ausschließlich Cisplatin eingesetzt (bei insgesamt 74 Patienten) und in 29 Zentren ausschließlich Carboplatin eingesetzt (bei insgesamt 61 Patienten). Auch unter Berücksichtigung der zum Teil geringen Patientenanzahl pro Zentrum stellt sich die Frage, inwieweit die Auswahlmöglichkeit umgesetzt wurde bzw. wie diese auffälligen Unterschieden zwischen den Studienzentren erklärt werden können. Anhand der vorliegenden Informationen konnte diese Frage nicht geklärt werden.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG zugrunde gelegt (Dossierbewertung A15-59).

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Crizotinib sollte 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.

#### ALK-Nachweis

Für die Auswahl der Patienten zur Behandlung mit XALKORI ist ein akkurates und validiertes Verfahren des ALK-Nachweises erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1 für Informationen über die in den klinischen Studien verwendeten Nachweisverfahren). Der ALK-positive NSCLC-Status sollte vor Beginn der Therapie mit XALKORI erwiesen sein. Die Beurteilung sollte von Laboren durchgeführt werden, die nachweislich über Expertise der spezifischen angewendeten Technologien verfügen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

#### Nicht-Adenokarzinom-Histologie

Für Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit Nicht-Adenokarzinom-Histologie, einschließlich Plattenepithelkarzinom, liegen nur begrenzt Informationen vor (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

#### Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden, einschließlich der endgültigen OS-Ergebnisse der randomisierten Phase-3-Studie 1007. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2016).

### Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>				
Crizotinib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>				
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:<sup>2</sup></i>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Carboplatin <sup>3</sup>	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin:</i>				
Gemcitabin	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3	39
Vinorelbin	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52 Zyklen	1	52

<sup>2</sup> Zusammengefasste Darstellung, da sich hinsichtlich der Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin keine Unterschiede für den Kombinationspartner ergeben.

<sup>3</sup> Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt.

### 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 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
Crizotinib	2 x 250 mg	2 x 250 mg	2 x 250 mg	365	730 Kapseln mit 250 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>					
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum.<sup>2</sup></i>					
Cisplatin	75 - 100 mg/m <sup>2</sup>	141,8 - 189 mg	1 x 100 mg 1 x 50 mg bis 2 x 100 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 100 mg 17 Durchstechflaschen mit 50 mg <u>bis</u> 34 Durchstechflaschen mit 100 mg
Carboplatin <sup>4</sup>	500 mg/m <sup>2</sup>	945 mg	1 x 600 mg 1 x 450 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 600 mg 17 Durchstechflaschen mit 450 mg
+ Vinorelbin	25 - 30 mg/m <sup>2</sup>	47,3 - 56,7 mg	1 x 50 mg bis 1 x 50 mg 1 x 10 mg	34	34 Durchstechflaschen mit 50 mg <u>bis</u> 34 Durchstechflaschen mit 50 mg 34 Durchstechflaschen mit 10 mg
+ Gemcitabin	1 250 mg/m <sup>2</sup>	2 362,5 mg	2 x 1 000 mg 2 x 200 mg	34	68 Durchstechflaschen mit 1 000 mg 68 Durchstechflaschen mit 200 mg

<sup>4</sup> Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m<sup>2</sup> bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
+ Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg
+ Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	330,8 mg	1 x 300 mg 2 x 30 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 300 mg 34 Durchstechflaschen mit 30 mg
+ Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup>	945 mg	2 x 500 mg	17	34 Durchstechflaschen mit 500 mg
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin:</i>					
Gemcitabin	1 000 mg/m <sup>2</sup>	1 890 mg	2 x 1 000 mg	39	78 Durchstechflaschen mit 1 000 mg
Vinorelbin	25 - 30 mg/m <sup>2</sup>	47,3 - 56,7 mg	1 x 50 mg bis 1 x 50 mg 1 x 10 mg	52	52 Durchstechflaschen mit 50 mg <u>bis</u> 52 Durchstechflaschen mit 50 mg 52 Durchstechflaschen mit 10 mg

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Crizotinib	6 087,77 € 250 mg, 60 Hartkapseln	6 086,00 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 0,00 € <sup>6</sup> ]
Carboplatin <sup>7</sup>	333,81 € 600 mg, 1 Durchstechflasche  252,90 € 450 mg, 1 Durchstechflasche	316,72 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 15,32 € <sup>6</sup> ]  239,65 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 11,48 € <sup>6</sup> ]
Cisplatin	76,26 € 100 mg, 1 Durchstechflasche  47,37 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	71,39 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 3,10 € <sup>6</sup> ]  43,87 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 1,73 € <sup>6</sup> ]
Docetaxel	1 396,73 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	1 329,20 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 65,76 € <sup>6</sup> ]
Gemcitabin	74,21 € 1000 mg, 1 Durchstechflasche  28,68 € 200 mg, 1 Durchstechflasche	69,44 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 3,00 € <sup>6</sup> ]  26,07 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 0,84 € <sup>6</sup> ]
Paclitaxel	1 181,43 € 300 mg, 1 Durchstechflasche  127,27 € 30 mg, 1 Durchstechflasche	1 124,11 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 55,55 € <sup>6</sup> ]  119,98 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 5,52 € <sup>6</sup> ]
Pemetrexed	2 533,24 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	2 077,31 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 454,16 € <sup>6</sup> ]
Vinorelbin	152,31 € 50 mg, 1 Durchstechflasche  39,25 € 10 mg, 1 Durchstechflasche	143,83 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 6,71 € <sup>6</sup> ]  36,14 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 1,34 € <sup>6</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2016

<sup>5</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>6</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>7</sup> Arzneimittel, die durch Zustimmung des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers zum vorliegenden Off-Label-Use verordnungsfähig sind; siehe Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie.

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten <sup>8</sup>	Kosten pro Leistung <sup>9</sup>	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin	<u>Forcierte Diurese:</u> <sup>10</sup> Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	10 x 500 ml: 91,10 €	9,11 €	17	154,87 €
	<u>Hydrrierung:</u> Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml: 32,58 € 20 x 500 ml: 43,91 €	9,77 € bis 15,23 €	17	166,16 € bis 258,87 €
Paclitaxel	<u>Prämedikation:</u> <sup>11</sup> Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral	100 x 4 mg: 72,04 €	7,20 €	17	122,47 €
	Diphenhydramin 50 mg/Tag, i.v.	100 x 20 mg: 60,65 €	1,52 €	17	25,78 €
	Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	5 x 50 mg: 13,06 €	2,61 €	17	44,40 €

<sup>8</sup> Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (§ 130 SGB V und § 130a SGB V); Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2016

<sup>9</sup> Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

<sup>10</sup> Angaben aus Fachinformation CISPLATIN ACCORD (Stand: 04/2015)

<sup>11</sup> Angaben aus Fachinformation Paclitaxel HAEMATO (Stand: 03/2013)

Pemetrexed	<u>Prämedikation:</u> <sup>12</sup>				
	Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral	100 x 4 mg: 72,04 €	4,32 €	17	73,48 €
	Folsäure 350 - 1 000 µg/Tag, oral	250 x 400 µg: 9,95 €	0,04 €	365	14,53 €
		60 x 1 000 µg: 19,90 €	0,33 €		bis 121,06 €
Vitamin B12 1 000 µg/Tag, i.m.	10 x 1000 µg: <sup>13</sup> 6,71 €	0,67 €	6	4,03 €	

#### 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 25. Februar 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.

<sup>12</sup> Angaben aus Fachinformation ALIMTA (Stand: 11/2012)

<sup>13</sup> Festbetrag Cyanocobalamin, 10 x 1000 µg, Injektionslg.: 7,40 € (Stand: 01.05.2016)

### **3. Bürokratiekosten**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 17. Dezember 2014, eingegangen am 17. Dezember 2014, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Februar 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 16. Februar 2015 statt.

Am 21. Dezember 2015 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Crizotinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Dezember 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Crizotinib beauftragt.

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

Die mündliche Anhörung fand am 2. Mai 2016 statt.

Mit Schreiben vom 9. Mai 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. Mai 2016 übermittelt.

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 7. Juni 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs-therapie
AG § 35a	3. Mai 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Mai 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Mai 2016 31. Mai 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juni 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib**

**(neues Anwendungsgebiet)**

Vom 16. Juni 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 4. August 2016 (BAnz AT 31.08.2016 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Crizotinib gemäß dem Beschluss vom 2. Mai 2013 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Crizotinib**

Beschluss vom: 16. Juni 2016

In Kraft getreten am: 16. Juni 2016

BAnz AT 20.09.2016 B2

### **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).

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

#### **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.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Studie PROFILE 1014: Crizotinib vs. Chemotherapie

Endpunkt	Crizotinib		Chemotherapie Cisplatin + Pemetrexed Carboplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
	172	n. e. [n. e.; n. e.] 44 (25,6)	171	n. e. [n. e.; n. e.] 46 (26,9)	HR: 0,82 [0,54; 1,26] p = 0,180
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>b</sup>					
	172	10,9 [8,3; 13,9] 100 (58,1)	171	7,0 [6,8; 8,2] 137 (80,1)	HR: 0,45 [0,35; 0,6] p < 0,001 AD: + 3,9 Monate

(Fortsetzung)

<sup>1</sup> Daten aus dem Addendum des IQWiG zur Dossierbewertung A15-59, sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Crizotinib		Chemotherapie Cisplatin + Pemetrexed Carboplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Symptomatik</b>					
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) <sup>c</sup>					
Dyspnoe	164	n. e. [16,1; n. e.] 55 (33,5)	163	8,7 [4,7; 8,7] 64 (39,3)	HR: 0,54 [0,36; 0,80] p = 0,002 AD: n.b.
Fatigue	166	1,5 [0,8; 3,5] 103 (62,0)	163	0,4 [0,3; 0,6] 122 (74,8)	HR: 0,58 [0,44; 0,76] p < 0,001 AD: + 1,1 Monate
Schlaflosigkeit	166	13,9 [7,0; n. e.] 75 (45,2)	163	3,6 [1,5; 8,7] 82 (50,3)	HR: 0,60 [0,43; 0,84] p = 0,003 AD: + 10,3 Monate
Schmerzen	166	10,4 [5,0; 19,4] 84 (50,6)	163	2,2 [1,3; 4,3] 89 (54,6)	HR: 0,58 [0,42; 0,80] p < 0,001 AD: + 8,2 Monate
Appetitverlust	165	10,9 [2,1; n. e.] 83 (50,3)	163	1,4 [0,5; 2,9] 96 (58,9)	HR: 0,66 [0,49; 0,89] p = 0,009 AD: + 9,5 Monate
Diarrhoe	166	0,6 [0,5; 0,8] 125 (75,3)	162	6,5 [3,7; 22,3] 69 (42,6)	HR: 2,23 [1,65; 3,00] p < 0,001 AD: - 5,9 Monate
Übelkeit und Erbrechen	166	0,5 [0,3; 0,8] 124 (74,7)	163	0,5 [0,4; 0,7] 115 (70,6)	HR: 1,04 [0,80; 1,34] p = 0,825
Verstopfung	166	0,8 [0,6; 1,5] 124 (74,7)	162	1,2 [0,5; 2,9] 95 (58,6)	HR: 1,13 [0,86; 1,48] p = 0,376

(Fortsetzung)

Endpunkt	Crizotinib		Chemotherapie Cisplatin + Pemetrexed Carboplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen) <sup>c</sup>					
Bluthusten	166	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (8,4)	162	n. e. [n. e.; n. e.] 17 (10,5)	HR: 0,56 [0,26; 1,20] p = 0,131
Dyspnoe	165	7,6 [4,0; 16,1] 88 (53,3)	162	1,4 [0,6; 2,1] 98 (60,5)	HR: 0,55 [0,40; 0,74] p < 0,001 AD: + 6,2 Monate
Haarausfall	166	n. e. [15,9; n. e.] 53 (31,9)	163	3,5 [2,1; 4,7] 85 (52,1)	HR: 0,29 [0,19; 0,42] p < 0,001 AD: n.b.
Husten	166	21,4 [17,9; n. e.] 52 (31,3)	163	n. e. [5,2; n. e.] 52 (31,9)	HR: 0,57 [0,37; 0,87] p = 0,009 AD: n.b.
Mundschmerzen	166	n. e. [9,7; n. e.] 67 (40,4)	163	4,4 [2,9; 6,5] 78 (47,9)	HR: 0,63 [0,45; 0,88] p = 0,007 AD: n.b.
periphere Neuropathie	166	6,2 [2,8; 10,9] 94 (56,6)	163	4,9 [3,5; 22,3] 74 (45,4)	HR: 0,98 [0,71; 1,35] p = 0,904
Schluck-be- schwerden	165	n. e. [11,1; n. e.] 66 (40,0)	163	8,7 [5,7; n. e.] 47 (28,8)	HR: 1,19 [0,81; 1,76] p = 0,383
Schmerzen (Arm/Schulter)	166	n. e. [15,7; n. e.] 60 (36,1)	162	8,7 [6,5; n. e.] 48 (29,6)	HR: 0,88 [0,59; 1,31] p = 0,543
Schmerzen (Thorax)	166	n. e. [n. e.; n. e.] 54 (32,5)	163	6,5 [6,5; n. e.] 59 (36,2)	HR: 0,65 [0,44; 0,96] p = 0,029 AD: n.b.
Schmerzen (an- dere)	164	7,7 [4,0; 20,8] 82 (50,0)	160	6,5 [4,2; n. e.] 66 (41,3)	HR: 0,91 [0,65; 1,28] p = 0,612

(Fortsetzung)

Endpunkt	Crizotinib		Chemotherapie Cisplatin + Pemetrexed Carboplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereig- nis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) <sup>d</sup>					
globaler Gesund- heitsstatus	166	9,4 [2,8; n. e.] 83 (50,0)	163	0,7 [0,4; 1,4] 113 (69,3)	HR: 0,48 [0,36; 0,65] p < 0,001 AD: + 8,7 Monate
körperliche Funktion	166	24,9 [16,1; n. e.] 63 (38,0)	163	3,7 [1,4; n. e.] 83 (50,9)	HR: 0,46 [0,32; 0,66] p < 0,001 AD: + 21,2 Mo- nate
Rollenfunktion	166	7,5 [2,1; n. e.] 84 (50,6)	163	0,5 [0,4; 1,4] 102 (62,6)	HR: 0,56 [0,42; 0,76] p < 0,001 AD: + 7,0 Monate
emotionale Funktion	166	n. e. [17,3; n. e.] 61 (36,7)	163	3,5 [2,6; n. e.] 77 (47,2)	HR: 0,56 [0,39; 0,79] p = 0,001 AD: n.b.
kognitive Funktion	166	4,5 [2,2; 8,6] 96 (57,8)	163	2,0 [0,8; 4,2] 96 (58,9)	HR: 0,71 [0,53; 0,95] p = 0,023 AD: + 2,5 Monate
soziale Funktion	165	6,7 [2,1; n. e.] 85 (51,5)	162	1,0 [0,5; 3,1] 94 (58,0)	HR: 0,71 [0,52; 0,95] p = 0,027 AD: + 5,7 Monate

(Fortsetzung)

Endpunkt	Crizotinib		Chemotherapie Cisplatin + Pemetrexed Carboplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Er- eignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	171	k. A. 170 (99,4)	169	k. A. 168 (99,4)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	171	n. e. [16,9; n. e.] 58 (33,9)	169	6,9 [6,6; 9,3] 47 (27,8)	HR: 0,70 [0,46; 1,07] p = 0,098
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	171	7,3 [4,9; 12,6] 97 (56,7)	169	4,0 [2,6; 7,0] 87 (51,5)	HR: 0,68 [0,50; 0,93] p = 0,015 AD: + 3,3 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	171	n. e. [n. e.; n. e.] 21 (12,3)	169	n. e. [n. e.; n. e.] 24 (14,2)	HR: 0,43 [0,21; 0,86] p = 0,017 AD: n.b.
Spezifische unerwünschte Ereignisse <sup>e</sup>					
Alopezie <sup>f</sup>	171	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (7,0)	169	10,6 [5,9; 12,2] 17 (10,1)	HR: 0,18 [0,06; 0,50] p = 0,001 AD: n.b.
Appetitlosigkeit <sup>f</sup>	171	n. e. [25,7; n. e.] 51 (29,8)	169	8,2 [8,2; 14,4] 57 (33,7)	HR: 0,56 [0,37; 0,85] p = 0,006 AD: n.b.
Asthenie <sup>f</sup>	171	n. e. [n. e.; n. e.] 22 (12,9)	169	8,2 [8,1; 9,2] 41 (24,3)	HR: 0,31 [0,17; 0,55] p < 0,001 AD: n.b.
Bradykardie <sup>g</sup>	171	n. e. [n. e.; n. e.] 23 (13,5)	169	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (0,6)	HR: 18,57 [2,49; 138,74] p = 0,004 AD: n.b.

(Fortsetzung)

Diarrhoe <sup>f</sup>	171	2,2 [0,9; 5,4] 105 (61,4)	169	n. e. [n. e.; n. e.] 22 (13,0)	HR: 5,71 [3,59; 9,08] p < 0,001 AD: n.b.
Müdigkeit <sup>f</sup>	171	n. e. [n. e.; n. e.] 49 (28,7)	169	7,8 [4,9; 7,8] 65 (38,5)	HR: 0,52 [0,35; 0,78] p = 0,001 AD: n.b.
Neuropathie <sup>g</sup>	171	n. e. [n. e.; n. e.] 35 (20,5)	169	6,1 [5,6; 6,6] 38 (22,5)	HR: 0,26 [0,15; 0,48] p < 0,001 AD: n.b.
Ödem <sup>g</sup>	171	12,2 [6,5; 20,6] 83 (48,5)	169	6,7 [6,7; 9,2] 21 (12,4)	HR: 2,79 [1,69; 4,59] p < 0,001 AD: + 5,5 Monate
Schluck-be-schwerden <sup>f</sup>	171	n. e. [n. e.; n. e.] 45 (26,3)	169	n. e. [n. e.; n. e.] 9 (5,3)	HR: 5,25 [2,56; 10,77] p < 0,001 AD: n.b.
Sehstörung <sup>g</sup>	171	0,5 [0,3; 0,7] 122 (71,3)	169	7,1 [n. e.; n. e.] 16 (9,5)	HR: 12,65 [7,49; 21,36] p < 0,001 AD: - 6,6 Monate
Stomatitis <sup>g</sup>	171	n. e. [n. e.; n. e.] 24 (14,0)	169	9,2 [5,7; 9,2] 34 [20,1]	HR: 0,36 [0,20; 0,66] p = 0,001 AD: n.b.

<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>b</sup> Daten aus dem Dossier (Unabhängige radiologische Bewertung (IRR))

<sup>c</sup> Zeit bis zur Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

<sup>d</sup> Zeit bis zur Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

<sup>e</sup> Dargestellt werden patientenrelevante spezifische UE bei denen sowohl ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt und Ereignisse in  $\geq 10\%$  der Patienten in einem Studienarm auftraten.

<sup>f</sup> PT kodiert nach MedDRA 16.1

<sup>g</sup> clustered Term kodiert nach MedDRA 16.1

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13 = Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; vs. = versus

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

ca. 300 bis 900 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 Xalkori® (Wirkstoff: Crizotinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Mai 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002489/WC500134759.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Crizotinib sollte 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.

### ALK-Nachweis

Für die Auswahl der Patienten zur Behandlung mit XALKORI ist ein akkurates und validiertes Verfahren des ALK-Nachweises erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1 für Informationen über die in den klinischen Studien verwendeten Nachweisverfahren). Der ALK-positive NSCLC-Status sollte vor Beginn der Therapie mit XALKORI erwiesen sein. Die Beurteilung sollte von Laboren durchgeführt werden, die nachweislich über Expertise der spezifischen angewendeten Technologien verfügen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

### Nicht-Adenokarzinom-Histologie

Für Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit Nicht-Adenokarzinom-Histologie, einschließlich Plattenepithelkarzinom, liegen nur begrenzt Informationen vor (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

### Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden, einschließlich der endgültigen OS-Ergebnisse der randomisierten Phase-3-Studie 1007. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Crizotinib	74 046,33 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:</i>	
Cisplatin + Vinorelbin	6 849,64 bis 8 546,24 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Gemcitabin	8 454,10 bis 8 921,94 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Docetaxel	24 555,82 bis 25 023,66 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Paclitaxel	25 148,61 bis 25 616,45 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	513,68 bis 606,39 €
Cisplatin + Pemetrexed	72 587,96 bis 73 055,80 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	413,07 bis 612,31 €
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:</i>	
Carboplatin + Vinorelbin	14 348,51 bis 15 577,27 €
Carboplatin + Gemcitabin	15 952,97 €
Carboplatin + Docetaxel	32 054,69 €
Carboplatin + Paclitaxel	32 647,48 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	192,65 €
Carboplatin + Pemetrexed	80 086,83 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	92,04 bis 198,57 €
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin:</i>	
Gemcitabin	5 416,32 €
Vinorelbin	7 479,16 bis 9 358,44 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.05.2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. Juni 2016 in Kraft.**

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

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

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

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Dienstag, 20. September 2016  
BAnz AT 20.09.2016 B2  
Seite 1 von 7

## 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)  
Crizotinib (neues Anwendungsgebiet)**

Vom 16. Juni 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 4. August 2016 (BAnz AT 31.08.2016 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Crizotinib gemäß dem Beschluss vom 2. Mai 2013 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

#### **Crizotinib**

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. November 2015):

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

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

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 Zulassungstatus

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinations-therapie; 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.

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:<sup>\*</sup>

## Studie PROFILE 1014: Crizotinib vs. Chemotherapie

Endpunkt	Crizotinib		Chemotherapie Cisplatin + Pemetrexed Carboplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtüberleben</b>					
	172	n. e. [n. e.; n. e.] 44 (25,6)	171	n. e. [n. e.; n. e.] 46 (26,9)	HR: 0,82 [0,54; 1,26] p = 0,180
<b>Morbidität</b>					
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>b</sup></b>					
	172	10,9 [8,3; 13,9] 100 (58,1)	171	7,0 [6,8; 8,2] 137 (80,1)	HR: 0,45 [0,35; 0,6] p < 0,001 AD: + 3,9 Monate
Endpunkt	Crizotinib		Chemotherapie Cisplatin + Pemetrexed Carboplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Symptomatik</b>					
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)<sup>c</sup></b>					
Dyspnoe	164	n. e. [16,1; n. e.] 55 (33,5)	163	8,7 [4,7; 8,7] 64 (39,3)	HR: 0,54 [0,36; 0,80] p = 0,002 AD: n. b.
Fatigue	166	1,5 [0,8; 3,5] 103 (62,0)	163	0,4 [0,3; 0,6] 122 (74,8)	HR: 0,58 [0,44; 0,76] p < 0,001 AD: + 1,1 Monate
Schlaflosigkeit	166	13,9 [7,0; n. e.] 75 (45,2)	163	3,6 [1,5; 8,7] 82 (50,3)	HR: 0,60 [0,43; 0,84] p = 0,003 AD: + 10,3 Monate
Schmerzen	166	10,4 [5,0; 19,4] 84 (50,6)	163	2,2 [1,3; 4,3] 89 (54,6)	HR: 0,58 [0,42; 0,80] p < 0,001 AD: + 8,2 Monate
Appetitverlust	165	10,9 [2,1; n. e.] 83 (50,3)	163	1,4 [0,5; 2,9] 96 (58,9)	HR: 0,66 [0,49; 0,89] p = 0,009 AD: + 9,5 Monate
Diarrhoe	166	0,6 [0,5; 0,8] 125 (75,3)	162	6,5 [3,7; 22,3] 69 (42,6)	HR: 2,23 [1,65; 3,00] p < 0,001 AD: - 5,9 Monate

<sup>\*</sup> Daten aus dem Addendum des IQWiG zur Dossierbewertung A15-59, sofern nicht anders indiziert.



Endpunkt	Crizotinib		Chemotherapie Cisplatin + Pemetrexed Carboplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Übelkeit und Erbrechen	166	0,5 [0,3; 0,8] 124 (74,7)	163	0,5 [0,4; 0,7] 115 (70,6)	HR: 1,04 [0,80; 1,34] p = 0,825
Verstopfung	166	0,8 [0,6; 1,5] 124 (74,7)	162	1,2 [0,5; 2,9] 95 (58,6)	HR: 1,13 [0,86; 1,48] p = 0,376
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)<sup>c</sup></b>					
Bluthusten	166	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (8,4)	162	n. e. [n. e.; n. e.] 17 (10,5)	HR: 0,56 [0,26; 1,20] p = 0,131
Dyspnoe	165	7,6 [4,0; 16,1] 88 (53,3)	162	1,4 [0,6; 2,1] 98 (60,5)	HR: 0,55 [0,40; 0,74] p < 0,001 AD: + 6,2 Monate
Haarausfall	166	n. e. [15,9; n. e.] 53 (31,9)	163	3,5 [2,1; 4,7] 85 (52,1)	HR: 0,29 [0,19; 0,42] p < 0,001 AD: n. b.
Husten	166	21,4 [17,9; n. e.] 52 (31,3)	163	n. e. [5,2; n. e.] 52 (31,9)	HR: 0,57 [0,37; 0,87] p = 0,009 AD: n. b.
Mundschmerzen	166	n. e. [9,7; n. e.] 67 (40,4)	163	4,4 [2,9; 6,5] 78 (47,9)	HR: 0,63 [0,45; 0,88] p = 0,007 AD: n. b.
periphere Neuropathie	166	6,2 [2,8; 10,9] 94 (56,6)	163	4,9 [3,5; 22,3] 74 (45,4)	HR: 0,98 [0,71; 1,35] p = 0,904
Schluckbeschwerden	165	n. e. [11,1; n. e.] 66 (40,0)	163	8,7 [5,7; n. e.] 47 (28,8)	HR: 1,19 [0,81; 1,76] p = 0,383
Schmerzen (Arm/Schulter)	166	n. e. [15,7; n. e.] 60 (36,1)	162	8,7 [6,5; n. e.] 48 (29,6)	HR: 0,88 [0,59; 1,31] p = 0,543
Schmerzen (Thorax)	166	n. e. [n. e.; n. e.] 54 (32,5)	163	6,5 [6,5; n. e.] 59 (36,2)	HR: 0,65 [0,44; 0,96] p = 0,029 AD: n. b.
Schmerzen (andere)	164	7,7 [4,0; 20,8] 82 (50,0)	160	6,5 [4,2; n. e.] 66 (41,3)	HR: 0,91 [0,65; 1,28] p = 0,612
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)<sup>d</sup></b>					
globaler Gesundheitsstatus	166	9,4 [2,8; n. e.] 83 (50,0)	163	0,7 [0,4; 1,4] 113 (69,3)	HR: 0,48 [0,36; 0,65] p < 0,001 AD: + 8,7 Monate



Endpunkt	Crizotinib		Chemotherapie Cisplatin + Pemetrexed Carboplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
körperliche Funktion	166	24,9 [16,1; n. e.] 63 (38,0)	163	3,7 [1,4; n. e.] 83 (50,9)	HR: 0,46 [0,32; 0,66] p < 0,001 AD: + 21,2 Monate
Rollenfunktion	166	7,5 [2,1; n. e.] 84 (50,6)	163	0,5 [0,4; 1,4] 102 (62,6)	HR: 0,56 [0,42; 0,76] p < 0,001 AD: + 7,0 Monate
emotionale Funktion	166	n. e. [17,3; n. e.] 61 (36,7)	163	3,5 [2,6; n. e.] 77 (47,2)	HR: 0,56 [0,39; 0,79] p = 0,001 AD: n. b.
kognitive Funktion	166	4,5 [2,2; 8,6] 96 (57,8)	163	2,0 [0,8; 4,2] 96 (58,9)	HR: 0,71 [0,53; 0,95] p = 0,023 AD: + 2,5 Monate
soziale Funktion	165	6,7 [2,1; n. e.] 85 (51,5)	162	1,0 [0,5; 3,1] 94 (58,0)	HR: 0,71 [0,52; 0,95] p = 0,027 AD: + 5,7 Monate
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>					
	171	k. A. 170 (99,4)	169	k. A. 168 (99,4)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	171	n. e. [16,9; n. e.] 58 (33,9)	169	6,9 [6,6; 9,3] 47 (27,8)	HR: 0,70 [0,46; 1,07] p = 0,098
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>					
	171	7,3 [4,9; 12,6] 97 (56,7)	169	4,0 [2,6; 7,0] 87 (51,5)	HR: 0,68 [0,50; 0,93] p = 0,015 AD: + 3,3 Monate
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	171	n. e. [n. e.; n. e.] 21 (12,3)	169	n. e. [n. e.; n. e.] 24 (14,2)	HR: 0,43 [0,21; 0,86] p = 0,017 AD: n. b.
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse<sup>e</sup></b>					
Alopecie <sup>f</sup>	171	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (7,0)	169	10,6 [5,9; 12,2] 17 (10,1)	HR: 0,18 [0,06; 0,50] p = 0,001 AD: n. b.
Appetitlosigkeit <sup>f</sup>	171	n. e. [25,7; n. e.] 51 (29,8)	169	8,2 [8,2; 14,4] 57 (33,7)	HR: 0,56 [0,37; 0,85] p = 0,006 AD: n. b.



Endpunkt	Crizotinib		Chemotherapie Cisplatin + Pemetrexed Carboplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Asthenie <sup>f</sup>	171	n. e. [n. e.; n. e.] 22 (12,9)	169	8,2 [8,1; 9,2] 41 (24,3)	HR: 0,31 [0,17; 0,55] p < 0,001 AD: n. b.
Bradykardie <sup>g</sup>	171	n. e. [n. e.; n. e.] 23 (13,5)	169	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (0,6)	HR: 18,57 [2,49; 138,74] p = 0,004 AD: n. b.
Diarrhoe <sup>f</sup>	171	2,2 [0,9; 5,4] 105 (61,4)	169	n. e. [n. e.; n. e.] 22 (13,0)	HR: 5,71 [3,59; 9,08] p < 0,001 AD: n. b.
Müdigkeit <sup>f</sup>	171	n. e. [n. e.; n. e.] 49 (28,7)	169	7,8 [4,9; 7,8] 65 (38,5)	HR: 0,52 [0,35; 0,78] p = 0,001 AD: n. b.
Neuropathie <sup>g</sup>	171	n. e. [n. e.; n. e.] 35 (20,5)	169	6,1 [5,6; 6,6] 38 (22,5)	HR: 0,26 [0,15; 0,48] p < 0,001 AD: n. b.
Ödem <sup>g</sup>	171	12,2 [6,5; 20,6] 83 (48,5)	169	6,7 [6,7; 9,2] 21 (12,4)	HR: 2,79 [1,69; 4,59] p < 0,001 AD: + 5,5 Monate
Schluckbeschwerden <sup>f</sup>	171	n. e. [n. e.; n. e.] 45 (26,3)	169	n. e. [n. e.; n. e.] 9 (5,3)	HR: 5,25 [2,56; 10,77] p < 0,001 AD: n. b.
Sehstörung <sup>g</sup>	171	0,5 [0,3; 0,7] 122 (71,3)	169	7,1 [n. e.; n. e.] 16 (9,5)	HR: 12,65 [7,49; 21,36] p < 0,001 AD: - 6,6 Monate
Stomatitis <sup>g</sup>	171	n. e. [n. e.; n. e.] 24 (14,0)	169	9,2 [5,7; 9,2] 34 [20,1]	HR: 0,36 [0,20; 0,66] p = 0,001 AD: n. b.

a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

b Daten aus dem Dossier (Unabhängige radiologische Bewertung [IRR])

c Zeit bis zur Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

d Zeit bis zur Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

e Dargestellt werden patientenrelevante spezifische UE bei denen sowohl ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt und Ereignisse in  $\geq 10\%$  der Patienten in einem Studienarm auftraten.

f PT kodiert nach MedDRA 16.1

g clustered Term kodiert nach MedDRA 16.1

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13 = Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; vs. = versus



2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
ca. 300 bis 900 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 XALKORI® (Wirkstoff: Crizotinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Mai 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002489/WC500134759.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Crizotinib sollte 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.

ALK-Nachweis

Für die Auswahl der Patienten zur Behandlung mit XALKORI ist ein akkurates und validiertes Verfahren des ALK-Nachweises erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1 für Informationen über die in den klinischen Studien verwendeten Nachweisverfahren). Der ALK-positive NSCLC-Status sollte vor Beginn der Therapie mit XALKORI erwiesen sein. Die Beurteilung sollte von Laboren durchgeführt werden, die nachweislich über Expertise der spezifischen angewendeten Technologien verfügen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

Nicht-Adenokarzinom-Histologie

Für Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit Nicht-Adenokarzinom-Histologie, einschließlich Plattenepithelkarzinom, liegen nur begrenzt Informationen vor (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden, einschließlich der endgültigen OS-Ergebnisse der randomisierten Phase-3-Studie 1007. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Crizotinib	74 046,33 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<b>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:</b>	
Cisplatin + Vinorelbin zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	6 849,64 bis 8 546,24 € 321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Gemcitabin zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	8 454,10 bis 8 921,94 € 321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Docetaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	24 555,82 bis 25 023,66 € 321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Paclitaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	25 148,61 bis 25 616,45 € 513,68 bis 606,39 €
Cisplatin + Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	72 587,96 bis 73 055,80 € 413,07 bis 612,31 €
<b>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:</b>	
Carboplatin + Vinorelbin	14 348,51 bis 15 577,27 €
Carboplatin + Gemcitabin	15 952,97 €
Carboplatin + Docetaxel	32 054,69 €
Carboplatin + Paclitaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	32 647,48 € 192,65 €
Carboplatin + Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	80 086,83 € 92,04 bis 198,57 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin:	
Gemcitabin	5 416,32 €
Vinorelbin	7 479,16 bis 9 358,44 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. Juni 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 21. Dezember 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Crizotinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

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

### **2. Bewertungsentscheidung**

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

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

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

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

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

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

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

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

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

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

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

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

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

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



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crizotinib (neues Anwendungsgebiet)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Crizotinib
- **Handelsname:** Xalkori®
- **Therapeutisches Gebiet:** nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

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

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-01-01-D-205)

- [Modul 1 \(508.6 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1290/2016-12-18_Modul1_Crizotinib.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1290/2016-12-18\\_Modul1\\_Crizotinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1290/2016-12-18_Modul1_Crizotinib.pdf))

- [Modul 2 \(481.8 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1291/2015-12-18_Modul2_Crizotinib.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1291/2015-12-18\\_Modul2\\_Crizotinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1291/2015-12-18_Modul2_Crizotinib.pdf))
- [Modul 3 \(1.7 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1292/2015-12-18_Modul3A_Crizotinib.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1292/2015-12-18\\_Modul3A\\_Crizotinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1292/2015-12-18_Modul3A_Crizotinib.pdf))
- [Modul 4 \(7.4 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1293/2015-12-18_Modul4A_Crizotinib.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1293/2015-12-18\\_Modul4A\\_Crizotinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1293/2015-12-18_Modul4A_Crizotinib.pdf))

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(4.6 MB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1295/2016-03-24_Informationen-zVT_Crizotinib.pdf) ([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1295/2016-03-24\\_Informationen-zVT\\_Crizotinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1295/2016-03-24_Informationen-zVT_Crizotinib.pdf))

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Crizotinib (Xalkori®)

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in der Erstlinie ist:

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

Stand der Information: Februar 2015

*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 01.04.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(337.3 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Crizotinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2016
- Mündliche Anhörung: 09.05.2016

### Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

### Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.04.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Crizotinib%20-%202016-01-01-D-205>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Crizotinib - 2016-01-01-D-205*). 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 09.05.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.05.2016 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### **Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.11.2012 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/44/>)

## **2. Ablauf der mündlichen Anhörung**

### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.05.2016 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Crizotinib (neues Anwendungsgebiet)**

Stand: 03.05.2016

#### **Ablauf**

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

---

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

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	22.04.2016
Lilly Deutschland GmbH	14.04.2016
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	18.04.2016
medac GmbH	20.04.2016
Novartis Pharma GmbH	21.04.2016
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.04.2016
Roche Pharma AG	22.04.2016
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.04.2016
AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.	22.04.2016
AstraZeneca GmbH	22.04.2016
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	22.04.2016

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Pfizer Pharma GmbH	Gillhaus, Fr.
Pfizer Pharma GmbH	Leverkus, Hr.
Pfizer Pharma GmbH	Glastetter, Fr. Dr.
Pfizer Pharma GmbH	Kalanovic, Hr. Dr.
Lilly Deutschland GmbH	Wunderle, Fr. Dr.
Lilly Deutschland GmbH	Lieb, Hr.
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Aßmann, Fr. Dr.
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Peil, Fr. Dr.
Novartis Pharma GmbH	Schäfer, Fr. Dr.
Novartis Pharma GmbH	Tesanovic, Fr. Dr.
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Kleemann, Fr. Dr.
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Ebner, Hr.
Roche Pharma AG	Müller, Hr.
Roche Pharma AG	Köhler, Hr. Dr.
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Rasch, Hr. Dr.
AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.	Professor Christian Grohé
AstraZeneca GmbH	Zimmermann, Fr.

AstraZeneca GmbH	Bergner, Hr. Dr.
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Wörmann, Hr. Prof. Dr.

#### 4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Pfizer Pharma GmbH</b>						
Gillhaus, Fr.	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Leverkus , Hr.	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja
Glastetter, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja
Kalanovic , Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja
<b>Lilly Deutschland GmbH</b>						
Wunderle, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	
Lieb, Hr.	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
<b>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG</b>						
Aßmann, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Peil, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Schäfer, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Tesanovic, Fr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Kleemann, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja
Ebner, Hr.	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
<b>Roche Pharma AG</b>						
Müller, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Köhler, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Rasch , Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.</b>						
Professor Christian Grohé	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
<b>AstraZeneca GmbH</b>						
Zimmermann, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bergner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</b>						
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 Pfizer Pharma GmbH

Datum	22.04.2016
Stellungnahme zu	Crizotinib/Xalkori® - neues Anwendungsgebiet
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 1. April 2016 hat der G-BA auf seiner Internetseite die Bewertung des IQWiGs zu dem von der Pfizer Pharma GmbH eingereichten Dossier für Crizotinib in der Indikation Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) veröffentlicht. Pfizer nimmt nachstehend zu dieser Dossierbewertung Stellung.</p> <p>Crizotinib erhielt am 23.10.2012 von der Europäischen Kommission eine bedingte Zulassung für die Therapie von vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem, ALK positivem NSCLC. Seit dem 23.11.2015 liegt eine Zulassungserweiterung für zuvor nicht vorbehandelte Patienten mit metastasiertem ALK-positivem NSCLC vor. Für beide Indikationen liegen Ergebnisse aus randomisierten, globalen Phase III Studien vor, die eine Überlegenheit von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie in zahlreichen patientenrelevanten Endpunkten belegen. Crizotinib ist inzwischen weltweit Therapiestandard für die Behandlung von Patienten mit ALK positiven NSCLC und wird in Abhängigkeit vom Länder- bzw. regionsspezifischen Zulassungsstatus in relevanten Leitlinien je nach Aktualität ab der Erstlinientherapie oder nach Vorbehandlung mit hohem Evidenzlevel empfohlen.</p> <p>Die Zulassung der Erstlinienbehandlung basiert auf der Phase III Studie PROFILE 1014, in der Crizotinib mit der für nicht vorbehandelte Patienten mit ALK-positivem NSCLC bestmöglichen verfügbaren Chemotherapie (Pemetrexed plus Cisplatin oder plus Carboplatin) verglichen wurde. Die Platin-Komponente konnte vom Prüfarzt im Chemotherapie-Arm frei gewählt werden.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Carboplatin ist in Deutschland zwar im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLCs zugelassen, kann aber in der GKV gemäß Anlage VI zu Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen (z.B. vorbestehende Neuropathie, relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) im Rahmen einer Kombinationstherapie verordnet werden. Ein Vergleich der einzelnen Platin-Komponenten gegenüber Crizotinib unter Berücksichtigung des deutschen Zulassungsstatus und der Verordnungsfähigkeit war in der Studie PROFILE 1014 nicht beabsichtigt. Daher wurde in der Studie nicht dokumentiert, welche Aspekte die Entscheidung der Prüfarzte in der Wahl der Platin-Komponente beeinflusst haben.</p> <p>Der G-BA bestimmte in der finalen Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch u.a. eine platinhaltige Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum als zweckmäßige Vergleichstherapie. Ferner hielt der G-BA fest: „Für die Auswertung entsprechender Studientaten können Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2, die mit Cisplatin oder Carboplatin behandelt werden, in einer Patientengruppe „Platin-basierten Kombinationsbehandlung mit einem Drittgenerationszytostatikum“ zusammengefasst werden. Die Untersuchung der Therapieeffekte von Cisplatin und Carboplatin hinsichtlich möglicher Unterschiede erscheint dennoch sachgerecht“.</p> <p>Diesen beiden Vorgaben aus der Niederschrift des G-BA ist Pfizer in seinem Dossier gefolgt. Zum einen erfolgte die Darstellung der Evidenz zum Nachweis des Zusatznutzens für den Vergleich Crizotinib mit der „Platin-basierten Kombinationsbehandlung mit dem Drittgenerationszytostatikum Pemetrexed“. Zum anderen wurde die vom G-BA als sachgerecht</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorgeschlagene Untersuchung der Therapieeffekte der beiden eingesetzten platinhaltigen Komponenten, Cisplatin und Carboplatin, hinsichtlich möglicher Unterschiede durchgeführt.</p> <p>Darüber hinaus wurde mithilfe von Versorgungsdaten der Einsatz der Platin-Komponenten in Deutschland untersucht. In nationalen und internationalen Leitlinien werden beide Platin-Komponenten für die Behandlung des NSCLCs genannt. Auch ein aktueller Cochrane Review kommt zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit von Cisplatin und Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum beim NSCLC vergleichbar ist. Aus diesen Gründen ist der Studienkomparator „platinbasierte Kombinationsbehandlung mit Pemetrexed“ in der weltweit durchgeführten Studie PROFILE 1014 angemessen. Daher ist die Ableitung des Zusatznutzens für Crizotinib anhand des Vergleichs aller mit Crizotinib behandelten als auch mit Chemotherapie behandelten Patienten nicht nur aufgrund des Hinweises des G-BA geeignet.</p> <p>Neben diesen aus dem Dossier bekannten Argumentationen legt Pfizer in der Stellungnahme neue deutsche Versorgungsdaten sowie weitere Sensitivitätsanalysen zur Studie PROFILE 1014 dar.</p> <p>Daten zur deutschen Versorgungsrealität zeigen, dass die Platin-Komponenten Cisplatin und Carboplatin zu gleichen Teilen eingesetzt werden. Dies entspricht den Anteilen in der Studie PROFILE 1014. Neue Auswertungen deutscher Versorgungsdaten, die auch die Komorbiditäten der analysierten Patienten gemäß der AM-RL berücksichtigen, bestärken darüber hinaus den angemessenen Einsatz der Platin-Komponenten in der Studie.</p> <p>Die demographischen und medizinischen Charakteristika zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses waren in allen Patientenpopulationen gut vergleichbar, wie in neuen Analysen in dieser Stellungnahme dargelegt wird.</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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</li> </ul> <p>Bei der Entscheidung für eine bestimmte Kombination sind v.a. patientenindividuelle Faktoren ausschlaggebend.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der in Studie PROFILE 1014 vorgegebenen Auswahlmöglichkeit zwischen Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit Pemetrexed, in der Kontrollgruppe der Studie. Von den 100 Studienzentren, in denen Patienten mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde in 32 Zentren ausschließlich Cisplatin eingesetzt (bei insgesamt 74 Patienten) und in 29 Zentren ausschließlich Carboplatin eingesetzt (bei insgesamt 61 Patienten). Auch unter Berücksichtigung der zum Teil geringen Patientenanzahl pro Zentrum stellt sich die Frage, inwieweit die Auswahlmöglichkeit umgesetzt wurde bzw. wie diese auffälligen Unterschieden zwischen den Studienzentren erklärt werden können. Anhand der vorliegenden Informationen konnte diese Frage nicht geklärt werden.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch eine Untersuchung zu relevanten Komorbiditäten gemäß der AM-RL offenbart keine Unterschiede zwischen den Cisplatin- und Carboplatin-Patienten.</p> <p>Der vom G-BA angeregte sachgerechte Vergleich der Therapieeffekte von Cisplatin und Carboplatin wird in dieser Stellungnahme dargestellt. In einem faktoriellen Modell werden die Vergleiche</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Crizotinib vs. Pemetrexed + Cisplatin,</li><li>• Crizotinib vs. Pemetrexed + Carboplatin und</li><li>• Pemetrexed + Cisplatin vs. Pemetrexed + Carboplatin</li></ul> <p>analysiert. Die Ergebnisse belegen, dass alle Chemotherapie-Patienten zusammengefasst werden können und für die Nutzenbewertung von Crizotinib herangezogen werden können. Das IQWiG bezweifelt diese Zusammenfassung der Studienpopulationen und hält stratifizierte Auswertungen für angebracht, um so einen möglichen Bias in allen Studienpopulationen zu begegnen. Neue Sensitivitätsanalysen zeigen, dass diese Befürchtungen grundlos sind, und ein Zusammenfassen der Studienpopulationen sachgerecht ist, sodass ein Zusatznutzen für Crizotinib auf Basis der Studie PROFILE 1014 abgeleitet werden kann.</p> <p>Somit liegt für Crizotinib ein erheblicher bis beträchtlicher Zusatznutzen in zahlreichen patientenrelevanten Endpunkten für die Zielpopulation der nicht-vorbehandelten Patienten mit einem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC vor.</p> <p>Für den Fall, dass die Studie PROFILE 1014 nicht vollumfänglich für die Nutzenbewertung anerkannt werden sollte, werden Ergebnisse des Vergleichs Crizotinib vs. Pemetrexed + Cisplatin für alle patientenrelevanten Endpunkte inkl. aller Subgruppen-Analysen dargestellt. Aus dieser Analyse ist im Ergebnis ein Zusatznutzen ableitbar, der sowohl vom Ausmaß</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
als auch von der Aussagesicherheit praktisch identisch mit dem aus der Gesamtstudie PROFILE 1014 ist.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4  (Beginn letzter Abschnitt)	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im fortgeschritten bzw. metastasierten Stadium leiden an einer schweren und lebensbedrohlichen Erkrankung. Neben der infausten Prognose können diese Patienten durch die ausgeprägte Krankheitssymptomatik eine erhebliche Einschränkung ihrer Lebensqualität erfahren. Dies trifft gleichermaßen auf Patienten zu, die an dem erstmals 2007 beschriebenen molekularen Subtyp (1), dem sogenannten ALK positiven NSCLC, erkrankt sind und deren Prognose gleichermaßen schlecht ist (2, 3). Crizotinib war der erste spezifische ALK Tyrosinkinase Inhibitor, der klinisch entwickelt und zugelassen wurde und erhielt am 23.10.2012 von der Europäischen Kommission eine bedingte Zulassung auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 507/2006 für die Therapie von vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem, ALK positivem NSCLC. Diese erfolgte seinerzeit auf Basis unvollständiger klinischer Daten, um die sofortige Verfügbarkeit innovativer Arzneimittel für schwerstkranken Patienten sicherzustellen, die ansonsten nicht adäquat behandelt werden könnten. Seit 23.11.2015 liegt eine Zulassungserweiterung für zuvor systemisch unbehandelte Patienten mit metastasiertem ALK-positiven NSCLC vor. Für beide Indikationen liegen Ergebnisse aus randomisierten, globalen Phase III Studien vor, die eine Überlegenheit</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie in zahlreichen patientenrelevanten Endpunkten belegen (4, 5). Crizotinib ist inzwischen weltweit Therapiestandard für die Behandlung von Patienten mit ALK positiven NSCLC und wird in Abhängigkeit vom Länder- bzw. regionsspezifischen Zulassungsstatus in allen relevanten Leitlinien je nach Aktualität ab der Erstlinientherapie oder nach Vorbehandlung mit hohem Evidenzlevel empfohlen (6-9). Somit steht der klinische Nutzen von Crizotinib im beschriebenen Patientenkollektiv bei Fachkreisen weltweit völlig außer Frage.</p> <p>Bei der in der aktuellen Nutzenbewertung dargestellten internationalen, randomisierten Phase III Studie PROFILE 1014 wurde Crizotinib gegenüber der zu Studienbeginn für Patienten mit ALK positivem NSCLC bestmöglichen, verfügbaren Vergleichstherapie Pemetrexed plus Cisplatin oder Carboplatin verglichen.</p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG wird die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit einem ECOG-PS von 0, 1 oder 2 durch den G-BA zutreffend wiedergegeben. Dabei ist von besonderer Bedeutung, dass die Kombination Carboplatin mit einem Drittgenerationszytostatikum entsprechend einer off-label Verordnung nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein sollte (10). Dies ist durch den Zulassungs- und Verordnungsfähigkeitsstatus von Carboplatin in Deutschland begründet. Den Empfehlungen des G-BA folgend wurde nach weiteren Kriterien gesucht,</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>welche der Entscheidung der Ärzte für eine Therapie mit Carboplatin im deutschen Versorgungsalltag zugrunde liegen (siehe dazu weiter unten).</p> <p>Bei der internationalen Phase III-Zulassungsstudie PROFILE 1014 wurde nach ärztlicher Entscheidung vom Prüfarzt festgelegt, welche Patienten als Platin-Komponente Cisplatin oder Carboplatin (jeweils mit Pemetrexed) erhielten. Details, worauf sich die jeweilige Therapieentscheidung des Prüfarztes gestützt hat, sind in der Studie nicht dokumentiert worden, so dass diese auch nicht post-hoc analysiert werden konnten. Auch die Analyse demographischer Faktoren und der medizinischen Historie (siehe dazu weiter unten unter dem vierten Unterpunkt dieses Stellungnahme-Abschnittes) ergab keinen klaren Hinweis auf Merkmale, die bei der Patientenselektion bezüglich der Wahl der Platin-Komponente angewandt worden sein könnten (hierzu liegen neue Sensitivitätsanalysen vor). Dies legt nahe, dass bei der Wahl der Platin-Komponente eine individuelle Bevorzugung der Prüfarzte im Sinne der Therapiefreiheit eine Rolle gespielt hat. Der Einsatz von Studienmedikation in einer klinischen Studie ist dabei nicht durch den Zulassungsstatus limitiert. Es hat sich nun gezeigt, dass in der Studie 46% der Patienten im Chemotherapie-Arm mit Pemetrexed + Carboplatin behandelt wurden und 54% mit Pemetrexed + Cisplatin. Dies belegt den hohen Stellenwert von Pemetrexed + Carboplatin bei Prüfarzten in dieser internationalen</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie. Da es nicht Ziel der Studie war Crizotinib mit Pemetrexed + Cisplatin zu vergleichen, wurde solch eine Abfrage nicht durchgeführt.</p> <p>Aus diesem Grund soll hier noch einmal bzw. neu dargestellt werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.) Dass die Verwendung von Pemetrexed + Carboplatin im Einklang mit den Empfehlungen wichtiger aktueller Therapie-Leitlinien bei fortgeschrittenem NSCLC steht.</li> <li>2.) Dass ein aktueller systematischer Review von 2013 vorliegt, der bei NSCLC einen Vergleich von Cisplatin versus Carboplatin in Kombination mit fünf unterschiedlichen Drittgenerationszytostatika vornimmt. Darin werden abhängig vom Drittgenerationszytostatikum gewisse Differenzierungen zwischen Cisplatin und Carboplatin abgeleitet, aber im Wesentlichen der vergleichbare Stellenwert beider Platin-Komponenten gezeigt, wo frühere Metanalysen einen Effektivitätsvorteil für Cisplatin ermittelt hatten (11).</li> <li>3.) Dass auch im deutschen Versorgungsalltag Carboplatin gesamtheitlich sehr häufig eingesetzt wird. Diese Zahlen, die bereits schon in dem vorgelegten Nutzendossier enthalten sind, werden hier noch einmal aufgeführt. Zusätzlich werden detailliertere Analysen, die auch neue Datenquellen heranziehen, gemäß der Verordnungsfähigkeit auf Basis der AM-</li> </ol>	<p>Für die in der Kontrollgruppe angewandte Platin-basierte Chemotherapie konnte entweder Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (Cisplatin + Pemetrexed) oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (Carboplatin + Pemetrexed) vom Studienarzt nach der Randomisierung patientenindividuell bestimmt werden. Somit erlaubt die Studie einen direkten Vergleich von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings bleibt unklar, ob im Rahmen der Entscheidung des Studienarztes in allen Zentren Carboplatin nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen zum Einsatz kam. In die Studie wurden 343 Patienten mit ALK-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium eingeschlossen, die im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert wurden. Von den 169 Patienten, die im Kontrollarm mit einer Platin-basierten Chemotherapie erhielten, wurden 91 Patienten (54 %) mit Cisplatin + Pemetrexed und 78 Patienten (46 %) mit Carboplatin + Pemetrexed behandelt.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>RL präsentiert, die zeigen, dass in der deutschen Versorgungsrealität die Wahl der Platin-Dublette wie in der Studie PROFILE 1014 nicht nur auf Basis der Existenz von Begleiterkrankungen getroffen wird.</p> <p>4.) Abschließend werden die kompletten Ergebnisse eines „faktoriellen“ Vergleichs zwischen Crizotinib und Cisplatin und Carboplatin (letztere zuzüglich Pemetrexed) dargestellt, der schon im Nutzendossier enthalten war, aber vom IQWiG nicht kommentiert wurde. Darüber hinaus wird hier auch die Vergleichbarkeit der Patienten auf Basis von Demographie und krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika für die in diesem faktoriellen Vergleich relevanten Behandlungsgruppen dargestellt. Dieser faktorielle Vergleich stellt eine Sensitivitätsanalyse lt. Anregung des G-BA aus dem Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar, die für die Anerkennung der Gesamtstudie PROFILE 1014 unterstützende Argumente liefert.</p>	<p>Von den 100 Studienzentren, in denen Patienten mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde in 32 Zentren ausschließlich Cisplatin eingesetzt (bei insgesamt 74 Patienten) und in 29 Zentren ausschließlich Carboplatin eingesetzt (bei insgesamt 61 Patienten). Auch unter Berücksichtigung der zum Teil geringen Patientenanzahl pro Zentrum stellt sich die Frage, inwieweit die Auswahlmöglichkeit umgesetzt wurde bzw. wie diese auffälligen Unterschieden zwischen den Studienzentren erklärt werden können. Anhand der vorliegenden Informationen konnte diese Frage nicht geklärt werden.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Zu 1.)</b></p> <p>In der aktuellen Fassung der der DGHO-Leitlinie zum NSCLC wird zur Therapieentscheidung ausgeführt (7):</p> <p>Bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen führt die Kombination von Bevacizumab mit Cisplatin / Pemetrexed, Cisplatin / Gemcitabin oder einer anderen platinhaltigen Zweierkombination im Vergleich zu der alleinigen Chemotherapie zu einer Steigerung der Remissionsraten, einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und in einigen Studien zu einer geringen, statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Insgesamt werden folgende Substanzen für die palliative Erst-, Erhaltungs- und Zweitlinientherapie (in alphabetischer Reihenfolge) genannt: Afatinib, Bevacizumab, Carboplatin, Ceritinib, Cetuximab, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Nintedanib, Nivolumab, Paclitaxel, Pemetrexed und Vinorelbin/Vinca-Alkaloide.</p> <p>Die Wahl der Therapie sollte sich dabei immer nach spezifischen Tumormarkern, der spezifischen Komorbidität des Patienten und dessen Präferenz richten.</p> <p>Die europäische Leitlinie European Society for Medical Oncology (ESMO) "Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up" (Stand 2014) empfiehlt (9):</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Als Standard für die Erstlinien-Behandlung von NSCLC im Stadium IIIb/IV gilt eine platinhaltige Kombinationschemotherapie (Evidenzlevel Evidenzlevel I, Empfehlungsgrad A). Eine nicht-platinhaltige Kombinationstherapie mit Drittgenerationszytostatika sollte nur bei Vorliegen von Kontraindikation(en) auf eine Platintherapie erfolgen [I, A]. Cisplatin wird in Kombination mit Drittgenerationszytostatika (einschließlich Gemcitabin und Taxane) für die Behandlung von Patienten im Allgemeinen und speziell bei Nicht-Plattenepithel-Tumoren empfohlen [I, B].</p> <p>Eine platinbasierte Kombinationstherapie mit Pemetrexed sollten Patienten mit Nicht-Plattenepithel-NSCLC erhalten [II, A]. (...). Bei älteren Patienten (70-89 Jahre) mit ausreichender Organfunktion und ECOG PS 0-2 wird eine carboplatinbasierte Chemotherapie empfohlen [I, B].</p> <p>Zusammenfassend kann man zu den Aussagen der Leitlinien feststellen: Für die Platin-Komponente dieser Kombinationstherapie wird in Deutschland primär Cisplatin empfohlen, stattdessen kann in der individuellen Behandlungsentscheidung aber auch Carboplatin bevorzugt werden und wird ausdrücklich als Platinkombinationspartner für Patienten mit ECOG Performancestatus 2 genannt. Carboplatin zeigt im Vergleich zu Cisplatin ein günstigeres Toxizitätsprofil. In allen Leitlinien wird Carboplatin in der Kombinationstherapie genannt</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und nicht ausgeschlossen. In Deutschland ist Carboplatin im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin als Off-Label-Indikation für NSCLC verordnungsfähig (10).</p> <p><b>Zu 2.)</b></p> <p>Ein Cochrane-Review aus dem Jahre 2013 vergleicht Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cisplatin und Carboplatin in Kombination mit fünf Drittgenerationszytostatika (Gemcitabine, Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin und Irinotecan) (12). Insgesamt gingen 10 RCT mit insgesamt knapp 4.000 Studienpatienten in die Meta-Analysen des systematischen Reviews ein.</p> <p>Im Ergebnis wird eine weitgehende Vergleichbarkeit von Cisplatin und Carboplatin bezüglich der Wirksamkeitsendpunkte (Gesamtüberleben und Ansprechen) festgestellt. Lediglich in einer einzelnen Studie (mit dem Drittgenerationszytostatikum Docetaxel) ergaben sich Vorteile für Cisplatin versus Carboplatin bezüglich der Response rate. Bezüglich der Toxizität/Verträglichkeit wird festgestellt, dass Carboplatin mit häufigeren Thrombozytopenien assoziiert ist, während Cisplatin eine höhere gastrointestinale Toxizität aufweist.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Zu 3.)</b></p> <p>Vom „Klinischen Tumorregister Lungenkarzinom (TLK)“ liegt eine Interimsanalyse (Datenstand 31.01.2015) vor, die u.a. Aussagen zur Verteilung von Kombinations- und Monotherapie beim NSCLC beinhaltet. Darüber hinaus wird nach platinfreien und platinhaltigen Kombinations-Chemotherapien unterschieden und bei platinhaltigen Kombinationstherapien aufgeschlüsselt, wie hoch der Anteil von Cisplatin bzw. Carboplatin ist (13). Diese Datenquelle wurde bereits auch in den Modulen 3 und 4 des Nutzendossiers zu Crizotinib in der Erstlinienbehandlung verwendet und diskutiert. Der spezielle Aspekt zum Einsatz von Cisplatin und Carboplatin soll an dieser Stelle aber noch einmal detailliert dargestellt werden.</p> <p>Das Register (TLK) sammelt seit 2010 systematisch Daten von bisher 2505 Patienten, die bei niedergelassenen Onkologen wegen ihres Lungenkarzinoms versorgt werden. Es werden durch die Mitwirkung von bisher 110 Zentren die Angaben aus ca. 60% der niedergelassenen hämatologisch/onkologischen Schwerpunktpraxen Deutschlands erfasst. Die Patientendaten werden von der Erstvorstellung über drei Jahre hinweg bzw. bis zum Tod erfasst. Damit liegt mit diesem Tumorregister eine weitere, aussagekräftige Informationsbasis über klinisch-epidemiologische Daten zum Lungenkarzinom für Deutschland vor.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auf der Basis von insgesamt 879 Patienten in der Auswertung, die eine platinhaltige Kombinationstherapie erhielten, zeigt sich, dass bei 46% der Patienten Cisplatin eingesetzt wurde und bei 52% Carboplatin (die restlichen 2% sind solche Patienten, die im Verlauf ihrer Therapie zwischen Cisplatin und Carboplatin wechselten) (13).</p> <p>Diese Verteilung im deutschen Versorgungsalltag von ca. 50% für Carboplatin spiegelt recht genau die Häufigkeitsverteilung der beiden Platinkomponenten in der Zulassungsstudie PROFILE 1014 bei internationaler Patientenrekrutierung wider (54% Cisplatin vs. 46% Carboplatin), sie ist sogar noch etwas stärker in Richtung häufigerer Verwendung von Carboplatin verschoben. Es zeigt sich auch, dass die relative Häufigkeit des Carboplatin-Einsatzes mit steigendem ECOG-PS im Bereich 0 bis 2 zunimmt (41% bei ECOG-PS 0, 54,8% bei ECOG-PS 1, 63,3% bei ECOG-PS 2), was auf dieser summarischen Ebene auch auf einen den Leitlinienempfehlungen gut entsprechenden Einsatz der Platinkomponenten im deutschen Versorgungsalltag hinweist.</p> <p>Im Folgenden wird die Versorgungsrealität gemäß der Arzneimittel-Richtlinie beschrieben:</p> <p>Eine neue, detailliertere Auswertung des TLK liegt nun für diese Stellungnahme zusätzlich vor. Diese basiert auf dem Datenbankstand vom 31.01.2016 (14). Zu diesem Zeitpunkt lagen Informationen zu 889 Patienten vor, die eine platinhaltige Kombinationstherapie in der</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erstlinienbehandlung für NSCLC im Stadium IIIB/IV erhalten haben: 408 Cisplatin, 459 Carboplatin und 22 beide Platin-Dubletten im Rahmen eines Therapiewechsels im Behandlungsverlauf (letztere werden im Folgenden vernachlässigt). Folgende drei Begleiterkrankungen der AM-RL zum Off-Label-Use von Carboplatin werden im Register erfasst: Herzinsuffizienz, mittelschwere/schwere Nierenerkrankung und Polyneuropathie. Aussagen zu Patienten mit Hörschädigung oder Neigung zu Übelkeit und Erbrechen sind somit nicht möglich. Von den erfassten Patienten haben 392 „Cisplatin-Patienten“ und 394 „Carboplatin-Patienten“ mindestens eine der genannten Erkrankungen. Dies bedeutet, dass selbst, wenn die Patienten Kriterien gemäß der AM-RL erfüllen, die Wahl auf die Platin-Dublette zu gleichen Teilen erfolgt. Von den 81 Patienten, die entweder Cis- oder Carboplatin erhalten haben und keine der drei Begleiterkrankungen gemäß AM-RL haben, erhielten 16 Patienten (19,8%) Cisplatin und 65 Patienten (80,3%) Carboplatin. Dies bedeutet, dass Patienten ohne eine der drei genannten Begleiterkrankungen dennoch mit Carboplatin behandelt werden, obwohl diese Therapie gemäß AM-RL vermutlich nicht gerechtfertigt wäre.</p> <p>Eine Untersuchung von IMS Health Daten erfasste im Zeitraum 2010 – 2015 insgesamt 847 Patienten mit non-squamösen NSCLC, Stadium IIIB/IV, die eine platinhaltige Kombinationstherapie mit Cisplatin oder Carboplatin erhalten haben (15). 81,1% der Patienten wurden in einem Krankenhaus behandelt, die restlichen 18,9% im niedergelassenen Bereich. Eine Aufteilung der Patienten nach den folgenden</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in der AM-RL genannten Komorbiditäten ist möglich: Periphere Neuropathie, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz sowie Neigung zu Übelkeit und Erbrechen (indirekt über die Gabe von Anti-Emetika). 744 der 847 Patienten hatten mindestens eine der eben genannten Begleiterkrankungen. Von diesen Patienten erhielten 59,9% eine Therapie mit Cisplatin (im Krankenhaus 60,5%, in Praxen 57,4%) und 40,1% eine Therapie mit Carboplatin (im Krankenhaus 39,5% und in Praxen 42,6%). Von den 103 Patienten <i>ohne</i> mindestens eine der ausgewählten Begleiterkrankungen erhielten 68,9% eine Therapie mit Cisplatin (im Krankenhaus 77,4%, in Praxen 31,6%) und 31,1% eine Therapie mit Carboplatin (im Krankenhaus 22,6%, in Praxen 68,4%).</p> <p>Über die in der AM-RL genannten Kriterien hinaus wurden Patienten mit Diabetes und COPD (Bluthochdruck wird nicht als Komorbidität erfasst) ausgewertet. 787 der 847 Patienten hatten mindestens eine der beschriebenen Begleiterkrankungen. Von diesen Patienten erhielten 61% eine Therapie mit Cisplatin (im Krankenhaus 62,6%, in Praxen 54,4%) und 39% eine Therapie mit Carboplatin (im Krankenhaus 37,4% und in Praxen 45,6%). Von den 60 Patienten <i>ohne</i> mindestens eine der ausgewählten Begleiterkrankung erhielten 66,7% eine Therapie mit Cisplatin (im Krankenhaus 77,3%, in Praxen 37,5%) und 33,3% eine Therapie mit Carboplatin (im Krankenhaus 22,7%, in Praxen 62,5%).</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassend bestätigen diese zwei Auswertungen von unselektierten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, dass die Wahl von Cisplatin oder Carboplatin in der Kombinationstherapie in der deutschen Versorgungsrealität nicht allein durch die in der Arzneimittel-Richtlinie genannten oder darüber hinaus möglicherweise relevanten Komorbiditäten beeinflusst wird. Vielmehr zeigen diese Auswertungen, dass die Therapieentscheidungen zu Cisplatin bzw. Carboplatin (jeweils in Kombination mit Pemetrexed) in der Versorgungsrealität rein quantitativ im Wesentlichen wie in der Studie PROFILE 1014 getroffen werden und offensichtlich einer individuellen Gesamteinschätzung unterliegen.</p> <p><b>Zu 4.)</b></p> <p>Bevor die vom G-BA als sachgerecht angeregte vorgenommene und im Modul 4 des Nutzendossiers summarisch diskutierte Untersuchung der Therapieeffekte von Cisplatin oder Carboplatin hinsichtlich möglicher Unterschiede (16) dargestellt wird, wird zunächst die Studienpopulation hinsichtlich Baseline-Charakteristika beschrieben.</p> <p>In Anhang 1 dieser Stellungnahme sind für die folgenden Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crizotinib</li> <li>• Chemotherapie, sowohl komplett als auch aufgeteilt nach:</li> </ul>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemetrexed + Cisplatin</li> <li>• Pemetrexed + Carboplatin</li> </ul> <p>Angaben zur Demographie, Primärdiagnose und der medianen Behandlungsdauer tabellarisch zusammengefasst. Sowohl demographische, krankheitsspezifische und tumorspezifische Charakteristika zeigen keine wesentlichen Unterschiede. Kleinere Unterschiede in den Verteilungen zwischen den vier betrachteten Gruppen (bzw. Subgruppen der Studien-Arme) können als Zufallsschwankungen interpretiert werden, da ja bezüglich zahlreicher Kriterien nicht stratifiziert randomisiert wurde (für den Vergleich Crizotinib versus Chemotherapie) bzw. es sich überhaupt um eine unstratifizierte post-hoc Subgruppenbildung handelt (Pemetrexed + Cisplatin versus Pemetrexed + Carboplatin). Gewisse Unterschiede für letzteren Vergleich bezüglich der Altersverteilung entsprechen den Erwartungen für die ärztliche Patientenselektion bezüglich der Platinkomponente (Patienten im Pemetrexed + Carboplatin-Stratum etwas älter als im Pemetrexed+Cisplatin-Stratum). Verschiebungen bezüglich der regionalen Verteilung ergeben sich möglicherweise aus gewissen Zentrums-Präferenzen bezüglich der Auswahl der Platin-Komponente (beispielsweise wurde in allen Studienzentren in den USA im Chemotherapie-Arm nur Carboplatin gewählt).</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassend bedeutet die gute Vergleichbarkeit in demographischen und medizinischen Kriterien überdies, dass in allen Studienarmen (Crizotinib bzw. Chemotherapie bzw. Pemetrexed+Cisplatin bzw. Pemetrexed+Carboplatin) Patienten adäquat behandelt wurden.</p> <p>Die vom G-BA als sachgerecht angesehene Untersuchung bezüglich unterschiedliche Therapieeffekte wurde mittels eines faktoriellen Modells mit den Gruppen</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Crizotinib versus Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed</li><li>• Crizotinib versus Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed</li><li>• Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed versus Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed</li></ul> <p>für die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte adressiert. Die relevanten Punktschätzer, Konfidenzintervalle und p-Werte sind in einer Übersichtstabelle zusammengefasst. Diese Übersichtstabelle befindet sich in Anhang 1 zu dieser Stellungnahme. Sie war bereits auch im Modul 5 des Nutzendossiers enthalten, wurde aber in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht kommentiert.</p> <p>Aus den Punktschätzern und Konfidenzintervallen lässt sich deskriptiv ableiten, wie gut die Übereinstimmung der Therapieeffekte von</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Cisplatin und Carboplatin bezüglich der für die Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte war. Anerkennend, dass es sich bei dieser deskriptiven Betrachtung post-hoc nicht um einen „Äquivalenznachweis“ handeln kann (dafür war die Studie nicht vorgesehen und folglich die Fallzahl bei weitem nicht ausreichend), kann festgestellt werden, dass es bezüglich des Vergleichs Cisplatin versus Carboplatin (jeweils zusätzlich zu Pemetrexed) von 56 verglichenen patientenrelevanten Endpunkten nur insgesamt sieben nominell statistisch signifikante Unterschiede gab (Bei Berücksichtigung von sowohl Responder-Analysen als auch Time-to-event-Analysen für die PROs; würde hier für die Multiplizität des Testens für diesen Vergleich adjustiert, wäre kein Unterschied zwischen Cisplatin und Carboplatin statistisch signifikant). Wenn man zur zusätzlichen Illustration dieser Ergebnisse die Richtung und Größe der Effektschätzer der beiden Vergleiche „Crizotinib versus Pemetrexed+Cisplatin“ bzw. „Crizotinib versus Pemetrexed+Carboplatin“ vergleichend betrachtet und interpretiert, so erkennt man, dass sich die Effekte überwiegend nur im Rahmen von zufälligen Schwankungen voneinander unterscheiden.</p> <p>In 23 von 31 der im faktoriellen Modell untersuchten Endpunkte (ohne Berücksichtigung mehrerer Auswerte-Methoden bei den PROs) wird durch den Vergleich Crizotinib vs. Chemotherapie ein Zusatznutzen für Crizotinib abgeleitet werden. In den nun hier tat-</p>	<p>Bei entsprechendem Allgemeinzustand des Patienten stellt eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie den Standard dar, die nach vorliegender Evidenz und dem Zulassungsstatus der betreffenden Arzneimittel eine Kombination aus Cisplatin mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, 5 Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) umfasst. Eine Präferenz für eine bestimmte Kombination lässt sich dabei nicht ableiten. Bei der Entscheidung für eine bestimmte Kombination sind v.a. patientenindividuelle Faktoren ausschlaggebend. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch 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 werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sächlichen fünf Endpunkten (ohne Berücksichtigung mehrerer Auswerte-Methoden bei den PROs) mit auffälligen Ergebnissen werden nur drei für die Zusatznutzenableitung herangezogen.</p> <p>Das Ergebnis zur guten Vergleichbarkeit der Therapieeffekte zwischen den einzelnen Armen und Studienpopulationen ist positiv hervorzuheben, da diese Auswertung der Studie PROFILE 1014 nicht ursprünglich geplant war. Die Stabilität wird auch durch die Betrachtung der neuen grafischen Aufbereitung der time-to-event Ergebnisse des faktoriellen Modells deutlich (Anhang 1). Eine Beschreibung zu einigen Endpunkten erfolgt an dieser Stelle. Statistisch nicht signifikante Unterschiede können nicht sinnvoll interpretiert werden.</p> <p>Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben, aber auch für die Sicherheitsendpunkte, zeigen alle Vergleiche ein homogenes Bild, d.h. die positiven Effekte von Crizotinib überwiegen, unabhängig vom Vergleichsarm. Auch für die gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsendpunkte des EORTC QLQ-C30 – bis auf die „Körperliche Funktion“- zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Pemetrexed + Cisplatin gegenüber Pemetrexed + Carboplatin. Bei dieser Dimension können jedoch aus den Vergleichen Crizotinib vs. Pemetrexed + Cisplatin und Crizotinib vs. Pemetrexed + Carboplatin und auch gesamt für Crizotinib vs. Chemotherapie ein Zusatznutzen für Crizotinib abgeleitet werden. Für die Dimensionen „Rollenfunktion“ und „globaler Gesundheitszustand“ gilt das ebenfalls, hier liegt jeweils nur der Punktschätzer zugunsten</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von Pemetrexed + Carboplatin vs. Pemetrexed + Cisplatin. Letzteres gilt auch für die „Soziale Funktion“, wobei hier dann nur noch der Vergleich Crizotinib vs. Pemetrexed + Cisplatin signifikant besser ist.</p> <p>Von den neun Morbiditätsdimensionen des EORTC QLQ-C30 weisen drei statistisch signifikante Unterschiede zwischen Pemetrexed + Cisplatin vs. Pemetrexed + Carboplatin auf, jeweils zugunsten von Pemetrexed + Carboplatin: „Übelkeit und Erbrechen“, „Müdigkeit“ und „Schlaflosigkeit“. Für die erstgenannte Dimension liegt für Crizotinib vs. Chemotherapie kein signifikanter Unterschied vor, d.h. für die Dimension „Übelkeit und Erbrechen“ wird kein Zusatznutzen abgeleitet. Ein Unterschied zwischen den Populationen Pemetrexed + Cisplatin und Pemetrexed + Carboplatin in dieser Dimension ist nicht überraschend, so zählen Übelkeit und Erbrechen zu Cisplatin-induzierten Nebenwirkungen (vgl. AM-RL (10)). Für die Dimensionen „Müdigkeit“ und „Schlaflosigkeit“ liegen statistisch signifikant positive Ergebnisse von Crizotinib vs. Chemotherapie, aber auch allein gegenüber Pemetrexed + Cisplatin, vor. Für die Vergleiche Crizotinib vs. Pemetrexed + Cisplatin liegen die Punktschätzer zugunsten von Crizotinib.</p> <p>Von den zehn Morbiditätsdimensionen des EORTC QLQ-LC13 liegt für eine Dimension ein signifikanter Unterschied zwischen Pemetrexed + Cisplatin vs. Pemetrexed + Carboplatin vor: „Schluckbeschwerden“. Für diese Dimension ist für Crizotinib kein Zusatznut-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zen ableitbar. Für die übrigen neun Dimensionen liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Platin-Populationen vor und auch für die Vergleiche gegenüber Crizotinib ist für die Dimensionen, in denen ein Zusatznutzen für Crizotinib vorliegt, ein eingängiges Ergebnis erkennbar.</p> <p>Gesamtheitlich beschreibt diese zusätzliche Auswertung der konkreten Daten der Studie PROFILE 1014, wie gering die Effektunterschiede einer Kombination von Cisplatin mit Pemetrexed versus Carboplatin mit Pemetrexed in dieser Studie insgesamt tatsächlich waren.</p> <p>Das IQWiG merkt in seiner Bewertung an, dass der Vergleich von Crizotinib vs Pemetrexed + Cisplatin verzerrt sein könnte. Man hätte vor der Randomisierung die Prüfarzte befragen sollen, ob ein Patient bei einer Randomisierung in den Chemotherapie-Arm Cisplatin oder Carboplatin erhält, also ob ein Patient ein Cisplatin- oder Carboplatin-Patient ist. In einem Vergleich von Crizotinib vs. Cisplatin hätte man in der Crizotinib-Gruppe nur die Patienten betrachten sollen, die auch als Cisplatin-Patienten vom Arzt identifiziert wurden. Andernfalls sei zu befürchten, dass es sich um zwei verschiedene Patientengruppen handelt (Selektionsbias). Da die Studie PROFILE 1014 vor der Einführung des AMNOG-Verfahrens und der hiermit an die Evidenz gestellten Anforderungen geplant wurde, hatten wir nicht die Möglichkeit diese Frage in den CRF aufzunehmen. Das Ziel der</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie war ein Vergleich von Crizotinib gegenüber Chemotherapie, für diese Fragestellung war dieses Detail nicht erforderlich. Ein Bias kann bei dem Vergleich auftreten, wenn die beiden Patientenpopulationen unterschiedlich sind und Crizotinib in den beiden Populationen unterschiedlich wirkt. Dann wird der Effekt von Crizotinib vs. Cisplatin überschätzt - das ist sicherlich die Sorge -, wenn Crizotinib in der Carboplatin-Population wesentlich besser wirkt als in der Cisplatin-Population. Dafür gibt es keine Hinweise.</p> <p>Darüber hinaus werden wir im Folgenden zeigen, dass die beiden Populationen sehr ähnlich sind, und kein Unterschied zu erwarten ist.</p> <p>Ergänzend zu den deskriptiven Analysen im vorherigen Abschnitt untersuchen wir nun im ersten Schritt medizinische Faktoren, in denen sich die beiden Populationen unterscheiden. Diese Variablen könnten bei der Therapieentscheidung des Arztes eine Rolle gespielt haben. In einem zweiten Schritt adjustieren wir die Crizotinib-Population so, dass sie in wichtigen medizinischen Faktoren (gemäß der AM-RL) der Cisplatin-Population entspricht. Für diese beiden Populationen haben wir neue Analysen durchgeführt.</p> <p>Zusammenfassung der Ergebnisse:</p> <p>Das faktorielle Modell ist die beste und aus Sicht von Pfizer eine methodisch geeignete Lösung, unter der Voraussetzung, dass die Patienten in den einzelnen Armen adäquat sind, um Crizotinib mit den</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anderen Studienpopulationen zu vergleichen. Ziel von nun durchgeführten Sensitivitätsanalysen ist es, dies zu zeigen, nämlich, dass in der gesamten Studie – unabhängig von den einzelnen Therapie-Armen – adäquate Patienten eingeschlossen wurden und das faktorielle Modell geeignet ist, um Therapieunterschiede zwischen Cisplatin und Carboplatin aufzudecken.</p> <p>Als erster Schritt wurde untersucht, welche Faktoren einen Einfluss auf die Wahl der Platin-Dublette im Chemotherapie-Arm gehabt haben könnten. Hierfür wurde mithilfe einer logistischen Regression die bedingte Wahrscheinlichkeit für jeden einzelnen Patienten im Chemotherapie-Arm berechnet, Cisplatin zu erhalten. Basierend auf den Kriterien, die in der AM-RL (10) genannt sind, wurden die folgenden als Kovariablen ausgewählt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Ejektionsfraktion (als Maß für die Herzfunktion)</li> <li>(2) Leberwerte (Blutwerte)</li> <li>(3) Nierenwerte (Blutwerte)</li> <li>(4) Herzerkrankungen (MeDRA Systemorganklasse: cardiac disorders)</li> <li>(5) Störungen des Ohrs (MeDRA Systemorganklasse: ear and labyrinth disorders)</li> <li>(6) Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen (MeDRA Systemorganklasse: metabolism and nutrition disorders)</li> </ol>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(7) Nieren- und Harnwegserkrankungen (MeDRA Systemorganklasse: renal and urinary disorders)</p> <p>Diese ausgewählten Variablen spiegeln weitgehend die Kriterien der Anlage VI zu Abschnitt K der AM-RL wider, umfassen jedoch aufgrund der Wahl der MeDRA Systemorganklasse (system organ class, SOC) mehr spezifische Aspekte als die AM-RL tatsächlich vorsieht.</p> <p>Mithilfe einer Vorwärts-Variablenselektion wurde nun das beste Modell ermittelt, welches die Variablen enthält, die die Therapie-Wahl beeinflusst haben könnten. Das Modell, welches am besten die Daten anpasst, wurde durch die Betrachtung des Akaike Informations Criterion (AIC) gefunden. Dieses Informationskriterium ist ein Standardmaß zur Beurteilung der Modellanpassung. Bei einer Vorwärtsselektion wird mit einem leeren Modell gestartet und nacheinander werden einzelne Kovariablen in das Modell aufgenommen, die den AIC-Wert reduzieren. Es wird so lange eine Kovariable in das Modell aufgenommen bis der AIC-Wert minimal ist.</p> <p>Im Ergebnis beinhaltet das beste geschätzte Modell auf Basis der eben genannten Kriterien lediglich die Variable „Nierenwerte“ bei einem AIC-Wert von 233,19 (Modell 1). Zum Vergleich beträgt der AIC-Wert des Modells mit allen sieben Variablen 239,73 (Modell 2).</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusätzlich wurde nun noch ein Modell betrachtet, dass lediglich die Variable „Studienzentrum“ enthielt. Dieses Modell erzielte einen noch niedrigeren AIC-Wert von 186,41 (Modell 3). Dies bedeutet, dass die medizinischen Variablen die tatsächliche Therapie-Wahl mit Cisplatin bzw. Carboplatin nicht so gut beschreiben wie der Einfluss des Studienzentrums alleine.</p> <p>Anschließend wurde als weiterer Schritt eine Diskriminanz-Analyse zur Veranschaulichung der Ergebnisse der Modelle durchgeführt. Mit dieser Methode kann im Sinne einer Klassifizierung untersucht werden, wie viele Patienten anhand der betrachteten Merkmalsvariablen der „richtigen“ Gruppe tatsächlich zugeordnet werden. Es erfolgte keine Trennung zwischen Trainings-Datensatz und Test-Datensatz, daher werden die Anteile der richtig klassifizierten Patienten noch überschätzt.</p>	

Tabelle: Ergebnisse der Diskriminanz-Analyse (Sensitivitätsanalyse)

Modell	Modell 1: "Nierenwert"	Modell 2: "Kriterien der AM-RL"	Modell 3: "Studienzentren"
Anzahl Cisplatin-Patienten	91	91	91
Anzahl Carboplatin-Patienten	78	78	78
Anzahl der Cisplatin-Patienten, die korrekt Cisplatin zugeteilt werden	84	83	85
Anzahl der Carboplatin-Patienten, die fälschlicherweise Cisplatin zugeteilt werden	64	61	4
Anzahl der Carboplatin-Patienten, die korrekt Carboplatin zugeteilt werden	14	17	74
Anzahl der Cisplatin-Patienten, die fälschlicherweise Carboplatin zugeteilt werden	7	8	6
Genauigkeit	0,58	0,59	0,94

Die Ergebnisse in der Tabelle zeigen, dass die Aufteilung zu der jeweiligen Platin-Dublette am besten durch das Modell 3 mit alleinigem Einfluss durch das Studienzentrum ist. Hier werden sowohl nahezu alle Cisplatin-Patienten als auch nahezu alle Carboplatin-Patienten der korrekten Platin-Komponente zugeordnet. Auch die Genauigkeit, die die Aussagekraft eines Modells beschreibt (d.h. wie gut werden die Patienten durch das Modell klassifiziert), zeigt die nahezu perfekte Zuordnung aller Chemotherapie-Patienten durch den Einfluss „Studienzentrum“. Bei den zwei anderen Modellen beträgt die Genauigkeit nur fast 0,6. Eine Genauigkeit von 0,5 würde eine zufällige

Diese Auswertungen beruhen auf nicht randomisierten Vergleichen und sind somit nicht aussagekräftig. Sie werden deswegen nicht betrachtet. Aus der Stellungnahme des pU geht hervor, dass 32 der 100 Zentren der Studie ausschließlich Cisplatin (für insgesamt 74 Patienten) im Komparatorarm verwendeten und 29 Zentren ausschließlich Carboplatin (für 61 Patienten) einsetzten. Aussagekräftige randomisierte Vergleiche zwischen Crizotinib und Cisplatin + Pemetrexed wären auf der Basis derjenigen Studienzentren möglich gewesen, in denen im Kontrollarm ausschließlich Cisplatin verabreicht wurde. Allerdings hat der pU keine separate Auswertung dieser Zentren vorgelegt.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verteilung, d.h. keine Erklärung durch die Kovariablen im Modell, bedeuten.</p> <p>Diese Diskriminanzanalyse weist darauf hin, dass das Zentrum möglicherweise einen Einfluss auf die Wahl der Platin-Komponente hat. Diese Sensitivitätsanalyse bestätigt auch eine deskriptive Analyse der Chemotherapie-Art nach Studienzentrum. Insgesamt 100 Zentren haben Patienten mit Chemotherapie behandelt. 32 dieser Zentren haben nur Cisplatin als Kombinationspartner für Pemetrexed ausgewählt und insgesamt 74 Patienten behandelt, 29 Zentren therapierten im Chemotherapie-Arm insgesamt 61 Patienten nur mit Carboplatin. In 15 Zentren wurde überhaupt nur ein einzelner Chemotherapie-Patient behandelt, in 16 Zentren wurden überhaupt nur je zwei Chemotherapie-Patienten behandelt. Dies beeinflusst natürlich sowohl die vorhergehende Beschreibung der Zentren mit spezifischen Platin-Komponenten als auch die Ergebnisse der Analysen zu Modell 3. Jedoch scheinen länder- bzw. regionsspezifische Präferenzen bei der Wahl der Platin-Komponente eine Rolle zu spielen (beispielsweise wurde in allen Studienzentren in den USA im Chemotherapie-Arm nur Carboplatin gewählt). Es ist jedoch zu betonen, dass obwohl in der Studie PROFILE 1014 keine Blockrandomisierung durchgeführt wurde, sondern nach den Stratifizierungsfaktoren randomisiert wurde, die allermeisten demographischen und medizinischen Charakteristika zur Baseline in allen Armen sehr gut vergleichbar sind (siehe Anhang 1). Letzteres wird außerdem durch eine</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weitere Sensitivitätsanalyse bekräftigt, ferner wird die Adäquatheit des faktoriellen Modells unterstrichen.</p> <p>In dieser wurden auf Basis der sieben oben genannten Kovariablen propensity scored based Gewichte berechnet. Propensity score Analysen sind ein anerkanntes Verfahren in der Epidemiologie, um unterschiedliche Populationen vergleichbar zu machen. Zunächst wurden die propensity scores (PS) <math>e(X)_i</math> von jedem einzelnen Patienten <math>i</math> wie folgt berechnet: <math>e(X)_i = P(Z_i = 1 X_i)</math>, wobei X der Kovariablen-Vektor ist und Z eine binäre Variable, die anzeigt, welche Chemotherapie-Art der Patient tatsächlich erhalten hatte. Diese Gewichte haben die Eigenschaft, dass die tatsächlich erhaltene Therapie Cisplatin bzw. Carboplatin unabhängig von den Kovariablen ist, sodass für jedwedes PS-Gewicht folgendes gilt: Patienten, die ähnlich zu tatsächlichen Cisplatin-Patienten waren, werden stärker gewichtet und Patienten, die ähnlich zu tatsächlichen Carboplatin-Patienten waren, werden weniger gewichtet. Wendet man nun diese Gewichte auf die Crizotinib-Patientenpopulation an, bedeutet dies, dass die Crizotinib-Patienten entsprechend ihren Eigenschaften ähnlich zu den Cisplatin-Patienten modifiziert werden. Die Gewichte der Crizotinib-Patienten lagen zwischen <math>10^{-6}</math> und 0,8574, das arithmetische Mittel war 0,5344, der Median 0,571, das 25%-Quartil 0,508 und das 75%-Quartil 0,5773. Dieses Ergebnis der Gewichte zeigt, dass die Patienten adäquat randomisiert waren und die Chemotherapie-Art-Wahl nicht von diesen sieben medizinischen Kriterien beeinflusst wurde.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In dieser Untersuchung wurden die mit propensity score gewichteten Crizotinib-Patienten mit den Cisplatin-Patienten in allen das faktorielle Modell betreffenden Endpunkten mithilfe von time-to-event-Analysen verglichen (die Cisplatin-Patienten hatten alle das Gewicht 1). Die konkreten Ergebnisse für sowohl die Punktschätzer als auch die jeweiligen Konfidenzintervallgrenzen dieser propensity score based Analysen (PS-Analyse) sind zu dem Vergleich Crizotinib vs. Pemetrexed + Cisplatin (aus dem faktoriellen Modell) in äußerstem Maße übereinstimmend (17). Diese starke Übereinstimmung impliziert die Angemessenheit des faktoriellen Modells. Obwohl durch die Gewichtung der Crizotinib-Patienten in der PS-Analyse ein weiterer Power-Verlust zu berücksichtigen ist (ein erster Power-Verlust ist bei dem Vergleich Crizotinib vs. Cisplatin durch nur die Berücksichtigung der Cisplatin-Patienten im Chemotherapie-Arm gegeben), da durch die Gewichtung die Anzahl der in die Analyse eingehenden Patienten im Crizotinib-Arm stark reduziert wurde, und somit die Variation in dieser Teilpopulation steigt. Eine höhere Variation würde eigentlich eine stärkere Streuung in den Ergebnissen des Vergleichs für alle Endpunkte implizieren. Da diese jedoch nicht vorliegt, sondern eine Kongruenz mit dem kompletten Vergleich Crizotinib vs. Pemetrexed + Cisplatin, ist davon auszugehen, dass im Crizotinib-Arm nur vergleichbare Patienten eingeschlossen sind und diese für einen Vergleich mit der Teilpopulation an Cisplatin-Patienten als auch an Carboplatin-Patienten geeignet sind.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abschließend zu diesem Komplex noch eine Anmerkung: Der G-BA hat erst kürzlich in der Arzneimittel-Richtlinie zu Ruxolitinib (neues Anwendungsgebiet) vom 15.10.2015 (18) diesem Arzneimittel einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen zuerkannt. Dabei enthielt die dafür einzig verfügbare RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib (RESPONSE-Studie) im Vergleichsarm 25% in Deutschland nicht zulassungskonform behandelte Patienten (in dieser Studie wurde auch erst nach der Randomisierung im Chemotherapie-Arm die exakte Therapie festgelegt). Der G-BA führt aus, dass trotz dieses hohen Anteils die REPOSE-Studie in ihrer Gesamtheit zur Nutzenbewertung herangezogen werden kann, weil durch Sensitivitätsanalysen gezeigt werden konnte, dass sich die Effektrichtungen und Effektgrößen zwischen den zulassungskonform behandelten und den nicht-zulassungskonform behandelten Patienten nicht wesentlich unterscheiden (18). Sowohl in der RESPONSE-Studie als auch in der Studie PROFILE 1014 liegt laut IQWiG ein Bruch in der Randomisierung vor. Ferner war in beiden Studien keine Äquivalenz-Analyse zwischen den einzelnen Teilpopulationen geplant. Mit dem vorgelegten faktoriellen Vergleich zu Crizotinib vs. „Cisplatin + Pemetrexed“ versus „Carboplatin + Pemetrexed“ und den ebenfalls in diesem Abschnitt vorgestellten weiteren Sensitivitätsanalysen zur Studie PROFILE 1014 ist nach Auffassung von Pfizer ebenfalls der Nachweis erbracht worden, dass sich „Cisplatin + Pemetrexed“ in den patientenrelevanten Therapieeffekten weder we-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sentlich von „Carboplatin + Pemetrexed“ noch bezüglich der jeweiligen Effekte versus Crizotinib unterscheiden. Daher sollte ein Heranziehen der kompletten Studie PROFILE 1014 für die vorliegende Nutzenbewertung von Crizotinib ebenfalls erfolgen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Anerkennung der Gesamtstudie PROFILE 1014 für die Nutzenbewertung von Crizotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet auf dem Hintergrund der Argumentation, dass damit die Bewertung viel weitgehender auf einer Grundlage beruht, die dem Versorgungsalltag der betroffenen Patienten in Deutschland – wie gezeigt wurde - sehr gut entspricht (zusätzliche Versorgungsdaten wurden hier dazu vorgelegt). Dies im Kontrast zur einer eventuellen Bewertung allein aufgrund der Kriterien der Arzneimittelrichtlinie zu Carboplatin (wie derzeit in der IQWiG-Nutzenbewertung eingeschlagen), welche, bereits in ihren Entscheidungs-Kriterien selbst nicht sehr exakt formuliert, offenbar nicht die alleinige Grundlage für Therapieentscheidungen bezüglich der Platinkomponente im deutschen Versorgungsalltag im Anwendungsgebiet bildet. Darüber hinaus konnte auch gezeigt werden, dass die Verteilungsverhältnisse bezüglich des Einsatzes von Cisplatin und Carboplatin im deutschen Versorgungsalltag auch den relevanten und aktuellen Leitlinien sehr gut entsprechen. Auch ein aktueller Cochrane-Review zeigt den weitgehend vergleichbaren</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieeffekt von Cisplatin und Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum. Darüber hinaus belegt eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse der Studie PROFILE 1014 (faktorieller Vergleich), die bereits im Modul 4 des Nutzendossiers enthalten war, hier aber erweitert dargestellt und diskutiert wurde, dass die weitgehende Vergleichbarkeit der Therapieeffekte von Cisplatin und Carboplatin (jeweils in Kombination mit Pemetrexed) in der Studie PROFILE 1014 insgesamt erfüllt war. Der Anregung des G-BA zu einem solchen Vergleich in der Niederschrift zur Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde damit ebenfalls entsprochen. Die Anerkennung und Einbeziehung dieser Sensitivitätsanalyse als Vorstufe zur Anerkennung der Studie PROFILE 1014 sollte im Rahmen der Nutzenbewertung des G-BA erfolgen.</p>	<p>Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie PROFILE 1014, die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen wird. Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft. Diese Einstufung ist damit begründet, dass insbesondere die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund des offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt werden. Des Weiteren bestehen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der in Studie PROFILE 1014 vorgegebenen Auswahlmöglichkeit zwischen Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit Pemetrexed, in der Kontrollgruppe der Studie.</p>
<p>S. 4 (unten)</p>	<p><b>Anmerkung:</b> Der Zusatznutzen kann lt. IQWiG-Nutzenbewertung nicht bewertet werden, da für „annähernd alle im Kontrollarm der Studie PROFILE 1014 eingeschlossenen Patienten Cisplatin (in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) die adäquate Therapie gewesen wäre“ (19).  Es wird mit dieser Stellungnahme eine stratifizierte Auswertung der Studie PROFILE 1014 vorgelegt, die den kompletten Crizotinib-Arm</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit den Patienten im Kontrollarm vergleicht, die als Kombinationspartner zu Pemetrexed Cisplatin erhalten haben.</p> <p>Für letztere Patienten besteht kein Zweifel, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie eingehalten wurde. Im Crizotinib-Arm waren 90,1% der Patienten, die nicht nur auf Crizotinib randomisiert wurden, sondern die auch – analog zur jetzt vorgelegten stratifizierten Auswertung – „für eine Behandlung mit Cisplatin und Pemetrexed geeignet waren“ (wäre dieses Kriterium vor der Randomisierung bekannt gewesen), da nur absolut 17 (9,9%) der 172 Patienten im Analysekollektiv (FAS) zu Studienbeginn unter Hörverlust oder Übelkeit oder Erbrechen litten. Jedoch erfüllt dieser Studien-Arm damit das Kriterium aus dem IQWiG-Methodenpapier (20), wonach es für einen Einschluss einer Studie in die Nutzenbewertung ausreicht, wenn mindestens 80% der Studienteilnehmer die Kriterien zur Prüf- und Vergleichsintervention erfüllen. Für das hier separat ausgewertete Stratum der Patienten, die Cisplatin (+ Pemetrexed) erhielten, ist das Kriterium mit 93,4% der Patienten ebenfalls erfüllt (nur 6,6% oder absolut 6 der 91 Patienten hatten bei Baseline Hörverlust oder Übelkeit oder Erbrechen) (eigene Berechnung auf Basis der Studiendaten).</p> <p>Damit kann diese stratifizierte Analyse der Studie PROFILE 1014 vollumfänglich zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Auch das Argument, der „gebrochenen Randomisierung“ besitzt in der konkreten Situation insofern keine Bedeutung, da ohnehin bekannt</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist – wie auch bereits vom IQWiG bestätigt –, dass ein sehr hoher Anteil auch ohne eine Zuordnung vor der Randomisierung zu den Strata „Cisplatin“ oder „Carboplatin“ unzweifelhaft „Cisplatin-Patienten“ sind und insofern auch unverzerrt und aussagekräftig direkt mit den „Cisplatin-Patienten“ des Vergleichs-Armes verglichen werden können.</p> <p>Die Evidenz zu allen patientenrelevanten Endpunkten für diese stratifizierte Auswertung wird der besseren Lesbarkeit halber in der Struktur eines Moduls 4 im Anhang zu dieser Stellungnahme dargestellt. Es zeigt sich, dass ein ebenfalls erheblicher bis beträchtlicher Zusatznutzen aus dieser stratifizierten Auswertung für Crizotinib resultiert (Ausführliche Details zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in Anhang 2).</p> <p>Insgesamt ist für Crizotinib für nicht-vorbehandelte Patienten mit einem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC in der Zielpopulation (ECOG PS 0, 1 oder 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wegen der moderaten Verlängerung der Überlebensdauer bei Patienten, die mindestens 65 Jahre alt sind,</li> </ul>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wegen der bedeutsamen Vermeidung und Linderung tumorassoziierter Symptome,</li> <li>• wegen der bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und</li> <li>• wegen des gleichzeitigen Vorliegens eines - auch vor dem Hintergrund der Erkrankungsschwere - der zweckmäßigen Vergleichstherapie insgesamt überlegenen Verträglichkeitsprofils</li> </ul> <p>ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben. Dies wird zusätzlich zu den Darstellungen zur Gesamtstudie PROFILE 1014 durch die hier vorgelegte Betrachtung der Subgruppe der Studien-Vergleichstherapie (und der zweckmäßigen Vergleichstherapie) – nämlich ausschließlich der Patienten, die die Kombination aus Cisplatin und Pemetrexed erhielten – bestätigt. Damit wird belegt, dass es keinen „differentiellen“ Effekt bezüglich des Zusatznutzens von Crizotinib versus der platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed hinsichtlich der eingesetzten Platinkomponente gibt.</p> <p>Diese Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens beruht auf der Annahme, dass PFS in dieser spezifischen Therapiesituation und im</p>	<p>Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie PROFILE 1014, die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen wird.</p> <p>Es wird in der Gesamtaussage ein beträchtlicher Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) festgestellt.</p> <p>Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kontext mit den weiteren Daten zu Symptomen und Lebensqualität als patientenrelevant betrachtet wird. Sollte der objektiv und durch eine unabhängige, verblindete, radiologische Beurteilung erfasste Endpunkt PFS nicht in die Wertung einfließen, leitet Pfizer in der Gesamtschau einen <b>Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Crizotinib</b> ab. <b>Für die über 65-jährigen Patienten</b> liegt aufgrund der Verbesserung hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein <b>Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> vor.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Falls der Vergleich Crizotinib vs. Chemotherapie (also der Gesamtstudie PROFILE 1014) nach Berücksichtigung des faktoriellen Modells und die Argumentation zur deutschen Versorgungsrealität der Therapie von Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin nicht anerkannt wird: Anerkenntnis der zusätzlich vorgelegten stratifizierten Auswertung der Studie PROFILE 1014 und Bewertung das darin dargestellten und begründeten Zusatznutzens für Crizotinib.</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Crizotinib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert: 10,9 Monate vs. 7,0 Monate im Median (Hazard Ratio: 0,45 [0,35; 0,6], p-Wert &lt; 0,001). Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie PROFILE 1014 über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24 & S. 27 (Tabelle 7)	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG merkt in der Bewertung an, dass die Angabe der „Anzahl der Patienten in der Zielpopulation mit ECOG-PS 2 gemäß den Vorgaben des G-BA“ fehlen (u.a. Abschnitt 3.3, S. 24).</p> <p>Dies ist dahingehend zutreffend, als dass die Größe des Stratums der Zielpopulation mit ECOG-PS 2 nicht quantifiziert wurde. Dies ist deshalb geschehen, weil die Vorgabe des G-BA nicht darin bestand, dieses Stratum gesondert zu betrachten. Die Aufgabe für die Quantifizierung der Zielpopulation bestand lediglich darin, die Anzahl der Patienten zu ermitteln, die bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie „platinbasierte Kombinations-Chemotherapie“ in Betracht kommen. Dieses Stratum der Zielpopulation mit ECOG-PS 2 zuzüglich der Patienten im Indikationsgebiet mit ECOG-PS 0 oder 1 - wie im Dossier erläutert und quantifiziert – bildet die Zielpopulation.</p> <p>Das IQWiG ermittelt mit den von ihm angenommenen epidemiologischen Kenngrößen eine Spannweite von 54 bis 191 Patienten im Indikationsgebiet mit einem ECOG-PS 2 in der GKV.</p> <p>Nach den Herleitungen der Gesamtzahl der Patienten im Indikationsgebiet im Modul 3 des Nutzendossiers, hätte die Anzahl unter den Annahmen von Pfizer (wie ausführlich in Abschnitt 3.2.4 dargestellt und hergeleitet) 143 Patienten betragen. Diese Zahl wurde nicht explizit im Modul 3 ausgewiesen – aber man erkennt, dass sie ebenfalls</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>innerhalb der Spannweite der vom IQWiG ausgewiesenen Werte liegt und zwar im oberen Bereich, d.h. nahe des Maximalwertes.</p> <p>Es ist jedoch zu beachten, dass aus dieser Teilpopulation der Zielpopulation nicht alle Patienten mit einer Monotherapie behandelt werden. Wie es auch der Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA entspricht, besteht für Patienten mit ECOG-PS 2 eine Behandlungsoption bezüglich platinbasierter Kombinations-Chemotherapie oder Monotherapie. Pfizer hat sich für die Option mit platinbasierter Kombinations-Chemotherapie entschieden. Somit ist die Angabe im Dossier für die Gesamtheit der Patienten im Indikationsgebiet mit ECOG-PS 0 bis 2 umfassend.</p> <p>Die Anzahl der Patienten mit ECOG-PS 2, die im Versorgungsalltag mit einer Monotherapie behandelt werden, lässt sich jedoch - basierend auf Daten aus dem deutschen Versorgungskontext - gut abschätzen; diese Abschätzung wurde im Modul 3, Abschnitt 3.3.5 „Jahrestherapiekosten“ des Nutzendossiers aufgrund der Notwendigkeit, Jahrestherapiekosten für alle zweckmäßigen Vergleichstherapien zu quantifizieren, auch angegeben (21). Nach den Herleitungen im Modul 3 sind das genau 37 Patienten in der GKV, die mit Monotherapie behandelt wurden (21). Dies ergibt sich durch Anwendung der Rate der Patienten mit ECOG-PS 2, die lt. einer Sonderauswertung einer großen Stichprobe aus dem deutschen Versorgungskontext (13) eine Monotherapie erhalten haben. Das sind 25,4% aller Patienten mit ECOG-PS 2 (13). In 3.3.5 des Moduls 3</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>war die Angabe des Prozentsatzes im Text leider fehlerhaft. Es war an dieser Stelle 21,3% angegeben (21), der korrekte Anteilswert für Monotherapie ist jedoch 25,4%, wie aus der Quelle ersichtlich ist (13). Die von Pfizer ermittelte Patientenzahl der Patienten mit ECOG-PS 2, die mit Monotherapie behandelt werden, war jedoch mit dem korrekten Wert berechnet, so dass die Angabe von 37 Patienten im Modul 3 korrekt war.</p> <p>Wendet man nun diesen Prozentsatz auf die Spannweite der vom IQWiG ermittelten Patientenzahl im Indikationsgebiet und im Bereich der GKV an, die ein ECOG-PS von 2 haben, so ergeben sich 14 bis 49 Patienten, die als Behandlungsoption Monotherapie erhalten könnten (<math>0,254 \times 54</math> bzw. <math>0,254 \times 191</math>). Auch hier ergibt sich eine sehr gute Übereinstimmung mit dem bereits im Modul 3 berichteten Wert von 37 Patienten, der analog zur Gesamtpatientenzahl im Indikationsgebiet innerhalb der IQWiG-Spannweite liegt und sich wiederum nahe der oberen Grenze befindet.</p> <p>Das IQWiG weist darüber hinaus die Patienten im Indikationsgebiet mit einem ECOG-PS 2, die eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin erhalten, als gesondertes Kollektiv aus und schätzt ein, dass dafür ein „Zusatznutzen nicht belegt“ sei. Dies ist im Widerspruch zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. Darin (und ebenfalls in den Formulierungen des IQWiG</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) wird explizit von einer „Alternative“ gesprochen. Pfizer hat sich für die Variante des Nachweises des Zusatznutzens mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie versus der Kombinations-Chemotherapie (konkret Pemetrexed als Drittgenerationszytostatikum entschieden). Damit ist die gesamte Zielpopulation abgedeckt. Ein eigener Nachweis des Zusatznutzens für Patienten, die tatsächlich die genannte Monotherapie hätten bekommen können, ist aufgrund der „Alternativen“ nicht erforderlich. Insofern ist dieses Teilkollektiv („die Patienten im Indikationsgebiet mit einem ECOG-PS 2, die eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin erhalten“) keine für die Nutzenbewertung separat zu betrachtende Entität. Der Zusatznutzen ist für die gesamte Zielpopulation dargestellt worden. Es trifft also nicht zu, dass für das genannte Teilkollektiv „kein Zusatznutzen belegt“ ist.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Patientenanzahl im Indikationsgebiet im Bereich der GKV mit ECOG-PS 2, die als Option mit Monotherapie behandelt werden können, beträgt 14 bis 49 Patienten.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dieses Teilkollektiv sollte jedoch nicht als disjunkt vom Stratum der Zielpopulation mit ECOG-PS 2, die eine Kombinations-Chemotherapie erhalten können, betrachtet werden, da für diese 14 bis 49 Patienten diese beiden Therapien echte Optionen darstellen. Deshalb ist es nach den Festlegungen des G-BA nicht sachgerecht, dieses Teilkollektiv herauszulösen und bezüglich des Zusatznutzens getrennt zu betrachten. Die eigenständige Betrachtung und Bewertung der Patienten im Indikationsgebiet mit einem ECOG-PS 2, die alternativ eine Monotherapie erhalten könnten, sollte gänzlich entfallen.</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus</li> <li>oder</li> <li>- 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)</li> </ul> <p>Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</li> </ul>

## Literaturverzeichnis

1. Soda, M, Choi, YL, Enomoto, M, Takada, S, Yamashita, Y, Ishikawa, S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561-6.
2. Koh, Y, Kim, DW, Kim, TM, Lee, SH, Jeon, YK, Chung, DH, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of patients with anaplastic lymphoma kinase-positive advanced pulmonary adenocarcinoma: suggestion for an effective screening strategy for these tumors. *J Thorac Oncol*. 2011;6(5):905-12.
3. Shaw, AT, Solomon, B. Targeting Anaplastic Lymphoma Kinase in Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(8):2081-6.
4. Shaw, AT, Kim, DW, Nakagawa, K, Seto, T, Crino, L, Ahn, MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2385-94.
5. Solomon, BJ, Mok, T, Kim, DW, Wu, YL, Nakagawa, K, Mekhail, T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2167-77.
6. Ettinger, DS, Wood, DE, Akerley, W, Bazhenova, LA, Borghaei, H, Camidge, DR, et al. Non-small cell lung cancer, version 6.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(5):515-24.
7. Griesinger, F, Eberhardt, W, Früh, M, Gautschi, O, Hilbe, W, Hoffmann, H, et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Leitlinie der DGHO, Stand Februar 2016. 2016.
8. 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):3488-515.
9. Reck, M, Popat, S, Reinmuth, N, De Ruysscher, D, Kerr, KM, Peters, S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii27-iii39.
10. G-BA. Beschluss des GB-A über eine Änderung der AM-RL: Anlage VI - Off-Label-Use, Teil A Ziffer III. Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie. 2014.
11. Ardizzoni, A, Boni, L, Tiseo, M, Fossella, FV, Schiller, JH, Paesmans, M, et al. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(11):847-57.
12. de Castria, T, da Silva, E, Gois, A, Riera, R. Cisplatin versus carboplatin in combination with thirdgeneration drugs for advanced non-small cell lung cancer (Cochrane Review). 2013.
13. iOMEDICO. Tumorregister Lungenkarzinom Sonderauswertung (Datenstand 31.01.2015). 2015.
14. iOMEDICO. Tumorregister Lungenkarzinom Sonderauswertung (Datenstand 31.01.2016). 2016.
15. IMS Health. Co-morbidities of advanced and metastatic NSCLC-patients (2010 to 2015). 2016.
16. G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-129. 2015.
17. Pfizer. Propensity score adjusted sensitivity analyses of major endpoints of study PROFILE 1014. 2016.
18. G-BA. Arzneimittel-Richtlinie Ruxolitinib (neues Anwendungsgebiet) - Tragende Gründe zum Beschluss. 2015.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2016. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A15-59. Version 1.0 vom 30.03.2016; Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Crizotinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf) [Zugriff am: 01..04.2016].
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2015. Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015; Abrufbar unter: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf) [Zugriff am: 21.08.2015].
21. Pfizer. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Crizotinib (XALKORI). Erstlinien-Behandlung von Erwachsenen mit ALK-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Modul 3A. Stand: 18.12.2015. 2015.

## **Anhänge**

Anhang 1 – Unterlagen zum faktoriellen Vergleich

Anhang 2 – Zusatznutzendarstellung Crizotinib vs. Cisplatin+Pemetrexed

Die Anhänge 1 und 2 der Stellungnahme der Pfizer GmbH sind dieser Zusammenfassenden Dokumentation nicht beigefügt.

## 5.2 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	14.04.2016
Stellungnahme zu	Crizotinib (Xalkori®), <i>Stellungnahme - Crizotinib - 2016-01-01-D-205</i>
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 <i>61352 Bad Homburg</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.04.2016 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Crizotinib (Xalkori®) [1].</p> <p>Das IQWiG gibt auf Seite 10 der Dossierbewertung an, „dass die Studie PROFILE 1014 aufgrund des hohen Anteils an Patienten, die Carboplatin außerhalb der Bedingungen der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie erhielten, nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Crizotinib herangezogen werden kann“. „Keine verwertbaren Daten“ lägen zur Ableitung des Zusatznutzens von Crizotinib (Xalkori®) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. [1]. Dieser Ausführung kann nicht vollständig gefolgt werden, da es für die klinische Praxis relevant wäre, zu erfahren, wie Crizotinib aus Sicht des IQWiG bei der derzeitigen Studienlage im Vergleich zum Therapiestandard einzuordnen ist.</p> <p>Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Pemetrexed (Alimta®) [2] nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Crizotinib (Xalkori®).</p>	
<p><b>Eine getrennte Auswertung von mit Cisplatin behandelten Patienten sollte durch das IQWiG vorgenommen werden</b></p> <p>Lilly ist der Auffassung, dass die, im Dossier vorgelegte Evidenz eines neuen Arzneimittels durch das IQWiG, inhaltlich geprüft werden sollte.</p>	

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>So hätte es anhand des Dossiers zu Crizotinib auch eine getrennte Bewertung der vom pU vorgelegten Daten zu den mit Cisplatin behandelten Patienten geben sollen.</p> <p>Dieser umfassende Prüfungsauftrag des IQWiG ergibt sich aus seinem Status und seinem Verhältnis zum G-BA.</p> <p>Das IQWiG wird stets aufgrund einer gesetzlichen oder einer vom G-BA angeordneten Beauftragung tätig (§ 139a Abs. 3 SGB V). Dabei richtet es seine Institutstätigkeit am aktuellen medizinischen Wissensstand aus. Das IQWiG soll mit anderen Worten eine institutionalisierte Wissensbasis für die Arbeit des G-BA darstellen.</p> <p>Für das vorliegende Verfahren bedeutet dies: Der Auftrag an das IQWiG auf Grundlage des § 35a Abs. 1 Satz 1 SGB V kann nur als inhaltlich offener Auftrag verstanden werden zur umfassenden Würdigung der zur Verfügung stehenden Daten inklusive Studiendesign, Ergebnisse der jeweiligen Endpunkte.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Die Aufgabe des IQWiG besteht u.a. darin Gutachten zu Arzneimitteln abzugeben [3]. Diese können Klinikern helfen Therapieentscheidungen abzuwägen.</li><li>- Die Kriterien für die Auswahl der Therapie im Kontrollarm mögen aus Sicht des IQWiG nicht nachvollziehbar sein, jedoch ist Lilly der Auffassung, dass der Arzt – wie in der Versorgungsrealität-patientenindividuell zwischen den Behandlungsoptionen abwägt (doctors' choice) und daher nicht willkürlich wählt. Die Entscheidung des Arztes orientiert sich an der Arzneimittel-Richtlinie.</li></ul>	

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>- Aus diesem Grund wäre es wünschenswert, wenn das IQWiG im Sinne eines wissenschaftlichen Dialogs die im Dossier zur Verfügung gestellten Daten näher analysiert und interpretiert.</li><li>- Der Kontrollarm bildet aus Sicht des IQWiG die zVT nicht adäquat ab. Carboplatin ist zwar nach Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie nur für spezielle Patientengruppen ausnahmsweise verordnungsfähig, jedoch wurde ein Teil des Kontrollarms mit Cisplatin behandelt. Dieser Teil des Kontrollarms bildet die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat ab.</li><li>- Es wäre daher wünschenswert, wenn das IQWiG eine getrennte Auswertung anhand der gegebenen Rohdaten dieser Patienten vornimmt und die Daten hierfür ggf. beim Hersteller anfragt.</li></ul>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Crizotinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 378 (A15-59). 2016. ISSN: 1864-2500
2. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Alimta® Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung. November 2015.
3. <https://www.iqwig.de/de/ueber-uns/aufgaben-und-ziele.2946.html>.

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

### 5.3 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	18. April 2016
Stellungnahme zu	Crizotinib – Xalkori®
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.04.2016 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Crizotinib (Xalkori®).</p> <p>Crizotinib wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC) (Pfizer Limited, 2015).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt (siehe Tabelle 1) (IQWiG, 2016).</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p><b>Tabelle 1 Crizotinib - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Prüfpräparat</th> <th>zVt</th> <th>Zusatznutzen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2)</td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>Crizotinib</td> <td> <p>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus</p> <p>oder</p> <p>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen</p> </td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table>					Prüfpräparat	zVt	Zusatznutzen	Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2)				I	Crizotinib	<p>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus</p> <p>oder</p> <p>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen</p>	Zusatznutzen nicht belegt	
	Prüfpräparat	zVt	Zusatznutzen													
Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2)																
I	Crizotinib	<p>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus</p> <p>oder</p> <p>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen</p>	Zusatznutzen nicht belegt													

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)		
Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (Patienten mit ECOG-PS 2)				
II	Crizotinib	alternativ zur Platin-basier-ten Kombinationsbehand- lung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin	Zusatznutzen nicht belegt	
<p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, <i>epidermal growth factor receptor</i>)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen;</li> <li>• lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet</li> </ul>				

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erhalten (Europäische Kommission, 2016).                      BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Crizotinib.</p>	
<p><b>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</b>                      Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Crizotinib einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.                      Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird - wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, das eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</b>                      Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre einer 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</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
<p><b>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</b></p> <p>Nach Auffassung von BI ist es unzureichend, wenn lediglich ein Patientenvertreter zur Beantwortung von Fragestellungen vom IQWiG herangezogen wird. Auch hier wäre eine Beteiligung von mehreren Betroffenen bei zukünftigen Verfahren wünschenswert.</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der Patientenvertreter auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben auch auf diese Fragen Stellung zu beziehen, wäre einer Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
<p><b>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</b></p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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

## Literaturverzeichnis

- [1] Europäische Kommission. 2016. Giotrif Product Information. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h879.htm> [Aufgerufen am 18.04.2016].
- [2] IQWiG. 2016. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Crizotinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf) [Aufgerufen am 18.04.2016].
- [3] Pfizer Limited. 2015. Fachinformation Xalkori®. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 18.04.2016].

#### 5.4 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	<< 19. April 2016 >>
Stellungnahme zu	<< Crizotinib/Xalkori >>2016-01-01-D-205
Stellungnahme von	<< medac GmbH >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>IQWiG-Bewertung des „Off-Label-Use“ von Carboplatin</b></p> <p>Zitat: Während Pemetrexed und Cisplatin im Anwendungsgebiet zugelassen sind, ist Carboplatin nicht zur Behandlung des NSCLC zugelassen. Carboplatin ist aber aufgrund der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie in der Kombinationstherapie zur palliativen Behandlung des NSCLC in diesem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet (Off-Label-Use) verordnungsfähig.</p> <p>Die Anlage VI schließt eine Monotherapie mit Carboplatin und Patienten, für die zugelassene Behandlungen in Frage kommen, explizit aus.</p> <p>Was bezweckt das IQWiG mit diesem letzten Satz? Dieser Satz impliziert, dass im Rahmen der in der hier betrachtenden Studie „Profile 1014“ Carboplatin als Mono-Therapie eingesetzt wurde.</p> <p>Carboplatin wurde im Rahmen dieser Studie nur in Kombination mit Pemetrexed eingesetzt.</p> <p>Wir erbitten redaktionelle Richtigstellung dieses Sachverhaltes.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Keine Bewertung der „Profile 1014“ Studie durch das IQWiG.</b></p> <p>Das IQWiG bewertet die vom pU ausgewertete Studie nicht, da in dieser Studie der Arzt entscheiden konnte welches Platin-„Derivat“ mit Pemetrexed kombiniert wird. Diese Entscheidung wurde im internationalen Studiensetting sicherlich patientenindividuell und damit im Sinne der Patienten getroffen.</p>	<p>Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der in Studie PROFILE 1014 vorgegebenen Auswahlmöglichkeit zwischen Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit Pemetrexed, in der Kontrollgruppe der Studie. Von den 100 Studienzentren, in denen Patienten mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde in 32 Zentren ausschließlich Cisplatin eingesetzt (bei insgesamt 74 Patienten) und in 29 Zentren ausschließlich Carboplatin eingesetzt (bei insgesamt 61 Patienten). Auch unter Berücksichtigung der zum Teil geringen Patientenzahl pro Zentrum</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Geht das IQWiG in diesem Verfahren nicht zu streng nach formalen Kriterien?</p>	<p>stellt sich die Frage, inwieweit die Auswahlmöglichkeit umgesetzt wurde bzw. wie diese auffälligen Unterschieden zwischen den Studienzentren erklärt werden können. Anhand der vorliegenden Informationen konnte diese Frage nicht geklärt werden.</p>
<p><b>Völlig veraltete und unvollständige Literaturrecherche zu der Vergleichstherapie</b></p> <p>Die Literaturrecherche des G-BA „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V; Vorgang: 2014-B-129 Crizotinib ist vom Stand: Februar 2015. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 23. Juli 2014 abgeschlossen.</p> <p>Das Verfahren Crizotinib wurde am 01. Januar 2016 gestartet. In den knapp 18 Monaten wurden neue Substanzen in der Behandlung des NSCLC zugelassen. Beispielsweise wurde auch bereits durch den G-BA der Wirkstoff Nivolumab bewertet [4]. Zusätzlich fehlen in der Aufstellung über zugelassene Arzneimittel in dem Indikationsfeld NSCLC völlig die TKI's wie das auch bereits durch den G-BA bewertete Afatinib [5]</p> <p>Wir erbitten eine Erläuterung dieses Sachverhaltes?</p>	<p>Neben Crizotinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Afatinib, Bevacizumab, Cisplatin, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Necitumumab, Paclitaxel, Osimertinib, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin.</p> <p>Zudem im vorliegenden Anwendungsgebiet verordnungsfähig im Off-Label-Use: Carboplatin</p> <p>Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:</p> <p>Afatinib: Beschluss vom 05.11.2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.</p> <p>Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 26.02.2016): 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 (NSCL) – Kombinationstherapie</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erfolgt palliativ. Als Vergleichstherapie für Crizotinib kommen nach der vorliegenden Evidenz aus Leitlinien und systematischen Reviews grundsätzlich jene Therapieoptionen in Betracht, die auch ohne Berücksichtigung des ALK-Status in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms angewandt werden. Da ALK-positive nicht-kleinzellige Lungenkarzinome jedoch in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufzeigen und EGFR-Mutation-negativ sind, wurden Therapieoptionen, die auf einer EGFR-Mutation basieren oder explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen. Hiervon ausgehend stellt bei entsprechendem Allgemeinzustand des Patienten eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie den Standard dar, die nach vorliegender Evidenz und dem Zulassungsstatus der betreffenden Arzneimittel eine Kombination aus Cisplatin mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, 5 Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) umfasst. Eine Präferenz für eine bestimmte Kombination lässt sich dabei nicht ableiten. Bei der Entscheidung für eine bestimmte Kombination sind v.a. patientenindividuelle Faktoren ausschlaggebend. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch 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 werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie). Die Frage, inwieweit eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 in Betracht gezogen werden sollte, wird in den vorliegenden Leitlinien nicht eindeutig beantwortet; hier ist das Toxizitätsprofil einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem zu erwartenden Nutzen un-</p>

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ter Berücksichtigung eines reduzierten Allgemeinzustandes und von weiteren patientenindividuellen Kriterien abzuwägen. Alternativ kommt für Patienten mit ECOG-PS 2 eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht, die für diese Patientengruppe, neben der Platinbasierten Kombinationschemotherapie, als zweckmäßig angesehen wird.

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

- [1] IQWiG Bewertung Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung  
Version: A15-59; Stand 30.03.2016 (download 19.April 2016)
- [2] Solomon BJ et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer in N Engl J Med. 2014 Dec 4;371(23):2167-77
- [3] Literaturrecherche des G-BA , ' Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V; Vorgang: 2014-B-129 Crizotinib (download 19. April 2016)
- [4] Beschlusstext (Nivolumab) Beschluss veröffentlicht: BAnz AT 05.04.2016 B2
- [5] Beschlussdatum: 05.11.2015, Inkrafttreten: 05.11.2015; Beschlusstext (Afinib) Beschluss veröffentlicht: BAnz AT 06.01.2016 B3

## 5.5 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	21. April 2016
Stellungnahme zu	Crizotinib/Xalkori®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einführung:</b></p> <p>Als erster spezifischer Inhibitor der Anaplastischen Lymphomkinase (ALK) wurde Crizotinib im Jahr 2012 für die Zweitlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) zugelassen (1). Ende 2015 erfolgte die Indikationserweiterung auf die Erstlinienbehandlung (2). Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V hat der G-BA Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In seinem Bericht zur frühen Nutzenbewertung kommt das IQWiG jedoch zu dem Schluss, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie PROFILE 1014 nicht dazu geeignet sei, um Aussagen zum Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da diese im Kontrollarm der Studie nicht adäquat abgebildet werde (3).</p> <p><b>Allgemeine Anmerkungen:</b></p> <p><u>Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie PROFILE 1014:</u></p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsstandard in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist derzeit eine Kombinations-Chemotherapie bestehend aus einer Platinverbindung (Cisplatin oder Carboplatin) sowie einem Drittgenerationszytostatikum. Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erhielten Patienten im Vergleichsarm der Studie PROFILE 1014 eine Polychemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed. Dabei wurden 46% der Patienten mit Carboplatin behandelt. In diesem Zusammenhang kritisiert das IQWiG, dass der Einsatz von Carboplatin in der PROFILE 1014-Studie nicht den Kriterien der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie für den „Off-Label-Use“ von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet entspreche und somit für nahezu alle Patienten Cisplatin die adäquate Therapie gewesen wäre. Folglich bilde der Kontrollarm der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht ab, weshalb die Studie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Crizotinib herangezogen werden könne. Wie die Ergebnisse der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie FRAME (First-line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer under Routine conditions) zeigen (4), entspricht die Häufigkeit des Carboplatin-Einsatzes in der PROFILE 1014-Studie jedoch der klinischen Praxis in der Erstlinientherapie bei NSCLC-Patienten in Europa. 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 Kombinations-Chemotherapien. Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht somit vollständig der klinischen Realität und die Studienergebnisse sind auf den</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>deutschen Versorgungskontext sehr gut übertragbar, was im Dossier des pU durch entsprechende Quellen ebenfalls belegt wurde (5).</p> <p><u>Äquieffektivität von Carboplatin und Cisplatin:</u></p> <p>Darüber hinaus sprechen die Ergebnisse der PROFILE 1014-Studie für eine Äquieffektivität von Carboplatin und Cisplatin in der vorliegenden Therapiesituation. Bei einer selektiven Auswertung der Effekte von Crizotinib gegenüber Patienten im Vergleichsarm der Studie, die entweder Cisplatin oder Carboplatin erhielten, waren keine relevanten Unterschiede in Bezug auf die Wirksamkeit der beiden Chemotherapeutika nachweisbar. So war der Vorteil von Crizotinib in Bezug auf den primären Endpunkt, das progressionsfreie Überleben, sowohl im Vergleich mit Cisplatin als auch mit Carboplatin ersichtlich (HR = 0,49 [0,36-0,67] bzw. HR = 0,45 [0,32-0,62]; jeweils <math>p &lt; 0,001</math>). Während das mediane progressionsfreie Überleben unter Crizotinib bei 10,9 Monaten lag, wurden unter Cisplatin bzw. Carboplatin im Median lediglich 6,9 Monate bzw. 7,0 Monate erreicht. Auch für die Gesamtansprechrate waren die Effekte von Crizotinib gegenüber Cisplatin bzw. Carboplatin ähnlich stark ausgeprägt (Crizotinib vs. Cisplatin bzw. Carboplatin: 75% vs. 47% bzw. 44%; jeweils <math>p &lt; 0,001</math>) (2). Wie der pharmazeutische Unternehmer im Dossier darstellt, zeigten sich auch bei den anderen für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkten keine relevanten Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Vergleichstherapien (5). Somit sind sowohl Richtung als auch Lage der Effektschätzer für die Carboplatin-Teilpopulation bei allen untersuchten Endpunkten mit denen der Cisplatin-Teilpopulation vergleichbar. Ergebnisse aus einer groß</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>angelegten Meta-Analyse mit insgesamt 10 randomisierten Studien und 5017 Patienten lassen ebenfalls auf eine vergleichbare Wirksamkeit von Cisplatin und Carboplatin schließen (6). Zusammenfassend kann deshalb davon ausgegangen werden, dass die Effektschätzer der patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch die Wahl des Platinderivats (Cisplatin oder Carboplatin) im Vergleichsarm der Studie beeinflusst werden und somit die Ergebnisse der Gesamtpopulation uneingeschränkt für die Nutzenbewertung von Crizotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden können.</p> <p><b>Literatur:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Shaw AT et al.: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2013 Jun 20;368(25):2385-94. DOI: 10.1056/NEJMoa1214886</li> <li>2. Solomon BJ et al.: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2014 Dec 4;371(23):2167-77. DOI: 10.1056/NEJMoa1408440</li> <li>3. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). [A15-59] Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand 01.04.2016. Zugriff unter: <a href="https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/209/#tab/nutzenbewertung">https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/209/#tab/nutzenbewertung</a></li> <li>4. Smit E 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 Feb;92:35-40. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.11.022</li> <li>5. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (XALKORI®). Stand: 18.12.2015.</li> </ol>	<p>Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der in Studie PROFILE 1014 vorgegebenen Auswahlmöglichkeit zwischen Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit Pemetrexed, in der Kontrollgruppe der Studie. Von den 100 Studienzentren, in denen Patienten mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde in 32 Zentren ausschließlich Cisplatin eingesetzt (bei insgesamt 74 Patienten) und in 29 Zentren ausschließlich Carboplatin eingesetzt (bei insgesamt 61 Patienten). Auch unter Berücksichtigung der zum Teil geringen Patientenanzahl pro Zentrum stellt sich die Frage, inwieweit die Auswahlmöglichkeit umgesetzt wurde bzw. wie diese auffälligen Unterschieden zwischen den Studienzentren erklärt werden können. Anhand der vorliegenden Informationen konnte diese Frage nicht geklärt werden.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6. de Castria TB et al.: Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013;8:CD009256	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## 5.6 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Datum	22.04.2016
Stellungnahme zu	<i>Crizotinib - 2016-01-01-D-205</i>
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation ist Crizotinib (Xalkori®) als Monotherapie zugelassen bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven,fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).</p> <p>Bristol-Myers Squibb (B-MS) hat den Wirkstoff Nivolumab in der Indikation des „lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen“ in Verkehr gebracht und die frühe Nutzenbewertung begonnen bzw. durchlaufen.</p> <p>Darüber hinaus wird der von BMS vertriebene Wirkstoff Etoposid in dem vom Gemeinsamen Bundesausschuss veröffentlichten Dokument „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ als im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel genannt.</p> <p>B-MS hat 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 Crizotinib (Xalkori®) teil.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG-Bericht:  Seite 4 - 5, Absatz „Ergebnisse“; Seite 9, letzter Absatz - Seite 10, Absätze 1-3; Seite 14, letzter Absatz - Seite	<p><b>Anmerkung 1: Verwendbarkeit der</b></p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V die vom pU vorgelegte vergleichende randomisierte Studie PROFILE 1014 als nicht geeignet an, um Aussagen zum Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Das IQWiG begründet dies mit dem fehlenden Zulassungsstatus von Carboplatin im Anwendungsgebiet: „Während Pemetrexed und Cisplatin im Anwendungsgebiet zugelassen sind, ist Carboplatin nicht zur Behandlung des NSCLC zugelassen. Carboplatin ist aber aufgrund der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie in der Kombinationstherapie zur palliativen Behandlung des NSCLC in diesem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet (Off-Label-Use) verordnungsfähig.“ ... „Darüber hinaus erfüllten die in die Studie eingeschlossenen Patienten nicht die Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie für den „Off-Label-Use“ von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet.“</p> <p>Das IQWiG sieht eine nach Cisplatin bzw. Carboplatin stratifizierte Auswertung als nötig an: „Da in der Studie nur ein Teil der Patienten im Kontrollarm</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
15, Absatz 5;  Modul 4A, Seite 34	<p>zulassungskonform mit Cisplatin behandelt wurde, wären nach Cisplatin beziehungsweise Carboplatin stratifizierte Auswertungen der beiden Studienarme notwendig, um die Studie für die Nutzenbewertung heranzuziehen.“</p> <p>BMS teilt diese Meinung nicht. Die Studie ist für eine Auswertung der gesamten Crizotinib-Gruppe gegen den gesamten Kontrollarm gepowert. Diese Analysen bieten somit die größte Aussagesicherheit.</p> <p>Zudem weist der pU in Modul 4A, Seite 34 (4) nach, dass es keine Hinweise auf eine unterschiedliche Wirksamkeit von Cisplatin und Carboplatin gibt:</p> <p>„Der Niederschrift zum Beratungsgespräch entsprechend, erfolgt die Darstellung der Evidenz zum Zusatznutzen dabei für den Vergleich Crizotinib versus der zusammengefassten Patientengruppe „Platinbasierte Kombinationsbehandlung mit Pemetrexed“. Die vom G-BA als sachgerecht angeregte Untersuchung der Therapieeffekte von Cisplatin oder Carboplatin hinsichtlich möglicher Unterschiede wird ebenfalls vorgenommen. Für diese Untersuchung wurden mittels eines faktoriellen Modells die Therapieeffekte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crizotinib versus Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed</li> <li>- Crizotinib versus Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed</li> </ul>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>- Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed versus Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed</p> <p>für die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte geschätzt. Aus den Punktschätzern und Konfidenzintervallen lässt sich deskriptiv ableiten, wie gut die Übereinstimmung der Therapieeffekte von Cisplatin und Carboplatin in der für die Nutzenbewertung herangezogenen Evidenz waren. Die relevanten Punktschätzer, Konfidenzintervalle und p-Werte sind in einer Übersichtstabelle zusammengefasst. Die numerischen Ergebnisse im Detail sind ebenfalls ersichtlich. Die Ergebnisse dieser Zusatzanalyse der für diese Nutzenbewertung relevanten RCT zeigen eine weitestgehende Vergleichbarkeit der Effekte von Cisplatin und Carboplatin. Damit stehen sie auch im Einklang mit einem Cochrane-Report zur Vergleichbarkeit der Effekte von Cisplatin und Carboplatin in Kombinationstherapie mit Drittgenerationszytostatika beim fortgeschrittenen NSCLC.“</p> <p>Somit sind die Analysen der gesamten Studie einer Subgruppenanalyse nach Behandlung mit Cisplatin vs. Carboplatin zum Nachweis des Zusatznutzens vorzuziehen.</p>	<p>Diese Auswertungen beruhen auf nicht randomisierten Vergleichen und sind somit nicht aussagekräftig. Sie werden deswegen nicht betrachtet. Aus der Stellungnahme des pU geht hervor, dass 32 der 100 Zentren der Studie ausschließlich Cisplatin (für insgesamt 74 Patienten) im Komparatorarm verwendeten und 29 Zentren ausschließlich Carboplatin (für 61 Patienten) einsetzten. Aussagekräftige randomisierte Vergleiche zwischen Crizotinib und Cisplatin + Pemetrexed wären auf der Basis derjenigen Studienzentren möglich gewesen, in denen im Kontrollarm ausschließlich Cisplatin verabreicht wurde. Allerdings hat der pU keine separate Auswertung dieser Zentren vorgelegt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung:  Die Studie PROFILE 1014 ist geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.	Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie PROFILE 1014, die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen wird.  Es wird in der Gesamtaussage ein beträchtlicher Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) festgestellt.  Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft
IQWiG-Bericht:          Seite 15, Absatz 5	<b>Anmerkung 2: Verwendung von Daten aus Modul 5 für die Nutzenbewertung</b>  Für einen Beleg der Verwendbarkeit der Studie PROFILE 1014 legt der pU Pfizer u.a. ein faktorielles Modell zur Vergleichbarkeit von Cisplatin und Carboplatin in dieser Studie vor.  Die Ergebnisse der Analyse bzw. des Modells sind weder in der Nutzenbewertung des IQWiG noch im Dossier dargestellt. Berücksichtigt werden die Analysen in der Nutzenbewertung nicht – als Begründung wird im IQWiG-Bericht angegeben:  „Allerdings präsentiert der pU die von ihm erwähnten Analysen nicht in Modul 4 A seines Dossiers. Sie werden deswegen im Folgenden nicht kommentiert.“	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 1, Absatz 6	<p>Darüber hinaus ist dem IQWiG-Bericht nicht zu entnehmen, ob der pU Pfizer der Nutzung von Daten aus Modul 5 zur Veröffentlichung in der Nutzenbewertung widersprochen hat. Es findet sich lediglich ein Hinweis hierzu zu Beginn der IQWiG Nutzenbewertung:</p> <p>„Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.“</p> <p>Aus Sicht von BMS sollte in einer Nutzenbewertung grundsätzlich transparent gemacht werden, ob der Hersteller der Nutzung bzw. Veröffentlichung von Daten und Informationen aus Modul 5 widersprochen hat. Sollte in dem vorliegenden Fall der pU der Nutzung von Modul 5 nicht widersprochen haben, erscheint es nicht sachgerecht, derartige Daten – hier: das angesprochene faktorielle Modell – nicht zu berücksichtigen und zumindest die Ergebnisse zu präsentieren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Falls der Hersteller der Nutzung bzw. Veröffentlichung von Daten und Informationen aus Modul 5 nicht widersprochen hat, sollten die Ergebnisse des</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	beschriebenen faktoriellen Modells berichtet und für Schlussfolgerungen berücksichtigt werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Modul 4A, Seite 85	<p><b>Anmerkung 3:</b></p> <p>Die vom pU vorgelegte Studie PROFILE 1014 erlaubt Patienten im Vergleichsarm, nach erfolgtem Progress in den Interventionsarm zu wechseln (Cross-Over). Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind durch solche Therapiewechsel generell verzerrt.</p> <p>Der pU hat zur Justierung solcher Verzerrungseffekte die RPSFTM-Methode in seinem Analyseplan präspezifiziert: „Aus diesem Grund wurde bereits im statistischen Analyseplan zusätzlich zur primären Analyse die Durchführung einer Methode festgelegt, die einen solchen Switching-Effekt berücksichtigt und den Effekt für das Gesamtüberleben entsprechend adjustiert. Das Rank-Preserving Structural Failure Time Modell (RPSFTM) bietet die Möglichkeit, den Switching-Effekt (in beide Richtungen) zu adjustieren, um einen unverzerrten Schätzer (bzgl. des ungleichmäßigen Switching) des Behandlungseffekts auf das Gesamtüberleben zu erhalten. Damit kann das RPSFTM als Sensitivitätsanalyse eingestuft werden.“</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>BMS folgt dieser Einschätzung. Im Gegensatz zu anderen Justierungsmethoden bietet diese Methodik die Möglichkeit, die Verzerrung in beide Richtungen zu justieren, und es ist keine Voraussetzung, dass der Interventionsarm überlegen ist. Die Präspezifizierung der Methodik im Analyseplan erlaubt zudem eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Somit ist diese Methode als Sensitivitätsanalyse zur primären ITT-Analyse des Gesamtüberlebens geeignet und bietet die Möglichkeit einer Justierung der durch die Therapiewechsel entstandenen Verzerrung.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>IQWiG-Bericht: Seite 11</p>	<p><b>Anmerkung 4:</b> Laut IQWiG-Bericht wäre „für annähernd alle der in den Kontrollarm der Studie PROFILE 1014 eingeschlossenen Patienten Cisplatin (in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) die adäquate Therapie gewesen (...). Die Kontrollgruppe der Studie bildet damit die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht ab.“</p> <p>Aus Sicht von BMS gibt es ausreichende wissenschaftliche Belege dafür, dass sowohl Cisplatin als auch Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum als zweckmäßige Vergleichstherapie einzustufen sind.</p>	<p>Es bleibt unklar, ob im Rahmen der Entscheidung des Studienarztes in allen Zentren Carboplatin nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen zum Einsatz kam. In die Studie wurden 343 Patienten mit ALK-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 3	<p>In einem Cochrane-Review aus dem Jahr 2013 wurden Cisplatin und Carboplatin bei Anwendung im Rahmen einer Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit Drittgenerationszytostatika zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC miteinander verglichen. Lt. den Autoren stellt Carboplatin eine Behandlungsoption dar, da es einen mit Cisplatin vergleichbaren Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei einem unterschiedlichen Toxizitätsprofil aufweist (5).</p> <p>Pemetrexed wurde zwar im Rahmen des Cochrane-Reviews als Drittgenerationszytostatikum nicht berücksichtigt, allerdings wird es z.B. in der Onkopedia-Leitlinie als geeignetes Drittgenerationszytostatikum aufgeführt (6). Die ASCO Guidelines weisen zudem darauf hin, dass es keine Vergleichsstudien zwischen Cisplatin plus Pemetrexed und Carboplatin plus Pemetrexed gibt und dass die Durchführung einer entsprechenden Studie nicht sinnvoll wäre (7).</p> <p>Carboplatin ist in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Pemetrexed) nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) als zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA eingestuft.</p>	<p>lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium eingeschlossen, die im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert wurden. Von den 169 Patienten, die im Kontrollarm mit einer Platin-basierten Chemotherapie erhielten, wurden 91 Patienten (54 %) mit Cisplatin + Pemetrexed und 78 Patienten (46 %) mit Carboplatin + Pemetrexed behandelt.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der in Studie PRO-FILE 1014 vorgegebenen Auswahlmöglichkeit zwischen Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit Pemetrexed, in der Kontrollgruppe der Studie. Von den 100 Studienzentren, in denen Patienten mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde in 32 Zentren ausschließlich Cisplatin eingesetzt (bei insgesamt 74 Patienten) und in 29 Zentren ausschließlich Carboplatin eingesetzt (bei insgesamt 61 Patienten). Auch unter Berücksichtigung der zum Teil geringen Patientenanzahl pro Zentrum stellt sich die Frage, inwieweit die Auswahlmöglichkeit umgesetzt wurde bzw. wie diese auffälligen Unterschieden zwischen den Studienzentren erklärt werden können. Anhand der vorliegenden Informationen konnte diese Frage nicht geklärt werden.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 4	<p>In Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Teil A) wird Carboplatin als Arzneimittel aufgeführt, das unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig ist. Hierbei sind als 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) genannt.</p> <p>Der IQWiG-Bericht führt aus, dass „im Kontrollarm der Studie PROFILE 1014 (...) 46 % der Patienten mit Carboplatin behandelt (wurden). Der pU zeigt nicht, welche Kriterien der Entscheidung des Arztes für eine Therapie mit Carboplatin zugrunde lagen. Darüber hinaus erfüllten die in die Studie eingeschlossenen Patienten nicht die Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie für den „Off-Label-Use“ von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet. Dies liegt zum einen daran, dass Patienten mit einer vorbestehenden Neuropathie, Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren. Zum anderen war der Anteil der Patienten im Kontrollarm, die eine relevante Hörschädigung (2,4 %) oder Übelkeit / Erbrechen (5,8 / 1,8 %) als Begleiterkrankung hatten, sehr gering. Damit ist davon auszugehen, dass für annä-</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hernd alle der in den Kontrollarm der Studie PROFILE 1014 eingeschlossenen Patienten Cisplatin (in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) die adäquate Therapie gewesen wäre.“</p> <p>Anlage VI führt nur eine beispielhafte Auswahl möglicher Risikofaktoren auf und deckt damit die von den Ärzten bei der Entscheidung für Carboplatin zugrunde gelegten Faktoren nicht abschließend ab. Zudem erscheint die Schlussfolgerung als fraglich, dass der geringe Anteil an zu Baseline vorliegenden Begleiterkrankungen wie z.B. Übelkeit und Erbrechen die Anwendung von Carboplatin nicht rechtfertigen, da die entsprechenden Nebenwirkungen nicht nur bei vorbestehender Begleiterkrankung auftreten.</p> <p>Die aktuellen Leitlinien der ASCO enthalten zudem folgende Aussage: “Cisplatin was slightly superior in efficacy to carboplatin in meta-analysis but perhaps not worth the added toxicity in the palliative care setting” (7).</p> <p>Bristol-Myers Squibb unterstützt diese Sicht, dass im Rahmen von Studien im palliativen Setting Verträglichkeitsaspekte von Ärzten stärker berücksichtigt werden und deshalb der vom IQWiG basierend auf den Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studie und den vorliegenden Begleiterkrankungen der eingeschlossenen Patienten gezogene Rückschluss auf Cisplatin als adäquate Therapie bei annähernd allen Patienten nicht zulässig ist.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der pU hat eine direkt vergleichende randomisierte Studie (PROFILE 1014) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Studie ist geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>	<p>Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie PROFILE 1014, die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen wird.</p> <p>Es wird in der Gesamtaussage ein beträchtlicher Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) festgestellt.</p> <p>Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Xalkori® 200/250mg Hartkapseln. 2015
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V; Vorgang: 2014-B-129 Crizotinib. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/209/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie>. Zugriff am 14.04.2016
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 378. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/209/#tab/nutzenbewertung>. Zugriff am 14.04.2016
4. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Crizotinib. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/209/#tab/dossier>. Zugriff am 14.04.2016
5. de Castria, TB, da Silva EMK, Gois AFT, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 8 (2013)
6. Onkopedia Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Stand Februar 2016. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@view/html/index.html>. Zugriff am 18.04.2016
7. Masters G et al., Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 33:3488-3515

## 5.7 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	22.04.2016
Stellungnahme zu	Crizotinib (Xalkori®)
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Roche Pharma AG*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem Anaplastischen-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) beauftragt.</p> <p>Der pU hat eine direkt vergleichende randomisierte Studie (PROFILE 1014) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Der pU wählt für alle Patienten im Anwendungsgebiet Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed als Vergleichstherapie.</p> <p>Gemäß Methodenpapier des IQWiG ist die Grundlage einer Nutzenbewertung der Nachweis von Kausalität. Die unverzichtbare Bedingung für den Nachweis von Kausalität ist ein vergleichendes Experiment. In randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCTs) ist eine grundlegende Voraussetzung für einen Kausalitätsnachweis gegeben. Dabei sind Studien (RCTs) wünschenswert, die Alltagsnähe und hohe Ergebnissicherheit vereinigen (IQWiG Allgemeine Methoden 4.2, Kap. 1.2.5).</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die empfohlene Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ist die Platin-basierte Chemotherapie [1]. Hier sind in erster Linie Cisplatin oder Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum, zu nennen. Im deutschen Versorgungsalltag spielen beide in der Platin-basierten Chemotherapie eine gleichbedeutend große Rolle. In einer aktuell publizierten, prospektiven Beobachtungsstudie wurden Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in Deutschland zu 45% mit einer Cisplatin-basierten und zu 55% mit einer Carboplatin-basierten Chemotherapie behandelt [2].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Cisplatin- bzw. Carboplatin-basierte Chemotherapien sind als gleichwertige Therapiealternativen zur Erstlinien-Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC zu betrachten. Dies entspricht dem deutschen Versorgungsalltag.</p>	<p>Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der in Studie PROFILE 1014 vorgegebenen Auswahlmöglichkeit zwischen Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit Pemetrexed, in der Kontrollgruppe der Studie. Von den 100 Studienzentren, in denen Patienten mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde in 32 Zentren ausschließlich Cisplatin eingesetzt (bei insgesamt 74 Patienten) und in 29 Zentren ausschließlich Carboplatin eingesetzt (bei insgesamt 61 Patienten). Auch unter Berücksichtigung der zum Teil geringen Patientenanzahl pro Zentrum stellt sich die Frage, inwieweit die Auswahlmöglichkeit umgesetzt wurde bzw. wie diese auffälligen Unterschieden zwischen den Studienzentren erklärt werden können. Anhand der vorliegenden Informationen konnte diese Frage nicht geklärt werden.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Reck, M., Popat, S., Reinmuth, N., De Ruyscher, D., Kerr, K. M. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014.
2. Smit, E., Moro-Sibilot, D., de Castro Carpeno, J., Lesniewski-Kmak, K., Aerts, J. 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.

## 5.8 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.04.2016
Stellungnahme zu	Crizotinib (Xalkori®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. April 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Crizotinib (Xalkori®) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Der Wirkstoff Crizotinib wird angewendet zur Behandlung von nicht vorherbehandelten sowie vorherbehandelten Erwachsenen mit Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). Die Nutzenbewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet der Erstlinienbehandlung.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA Cisplatin oder Carboplatin (nur bei erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen gemäß Hinweisen der Arzneimittel-Richtlinie zum Off-Label-Use) jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum sowie alternativ (nur bei ECOG-Performance-Status 2) eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin fest.</p> <p>Das IQWiG sah in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an, da die Daten der maßgeblichen Studie (PROFILE 1014) als nicht geeignet eingestuft wurden. Das Institut begründet dies</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit einem hohen Anteil an Patienten im Kontrollarm, die Carboplatin außerhalb der Bedingungen der Arzneimittel-Richtlinie zum Off-Label-Use erhalten hätten.</p>	
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist intransparent</b></p> <p>Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Auslegung des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Nutzenbewertung erfolgt nicht auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation / Ergebnisse zur Übertragbarkeit der Gesamtpopulation auf die Teilpopulation werden ignoriert / Argumentation des IQWiG nicht nachvollziehbar</b></p>	<p>Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der in Studie PROFILE 1014 vorgegebenen Auswahlmöglichkeit zwischen Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit Pemetrexed, in der Kontrollgruppe der Studie. Von den 100 Studienzentren, in</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zur Schlussfolgerung, <i>„dass die Studie PROFILE 1014 aufgrund des hohen Anteils an Patienten, die Carboplatin außerhalb der Bedingungen der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie erhielten, nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Crizotinib herangezogen werden kann.“</i></p> <p>Unabhängig der Feststellung, ob die Gabe von Carboplatin+Pemetrexed in Kontrollarm gemäß den Bedingungen der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie erfolgte, erscheint es nach Auffassung des vfa inadäquat und inkonsistent die Ergebnisse der pivotalen Studie nicht heranzuziehen.</p> <p>Zunächst wäre es seitens des IQWiG sinnvoll gewesen zu überprüfen, ob die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die zulassungskonform behandelte Zielpopulation übertragen werden können bzw. inwieweit die Ergebnisse für die relevanten Endpunkte zwischen der Gesamtpopulation und den zulassungskonform behandelten Patienten im Allgemeinen kongruent sind. Dieses Vorgehen entspräche sowohl dem IQWiG eigenen Methodenpapier, als auch seiner Bewertungspraxis (siehe Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ruxolitinib A15-13). In seiner Bewertung A15-13 stellt das Institut fest:</p> <p><i>„Gemäß der Methoden des Instituts erfolgen Nutzenbewertungen von Arzneimitteln im Rahmen der Zulassung. Deswegen werden Studien, in denen weniger als 80 % der Patienten in einem Studienarm zulassungskonform behandelt wurden, in der Regel nicht</i></p>	<p>denen Patienten mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde in 32 Zentren ausschließlich Cisplatin eingesetzt (bei insgesamt 74 Patienten) und in 29 Zentren ausschließlich Carboplatin eingesetzt (bei insgesamt 61 Patienten). Auch unter Berücksichtigung der zum Teil geringen Patientenzahl pro Zentrum stellt sich die Frage, inwieweit die Auswahlmöglichkeit umgesetzt wurde bzw. wie diese auffälligen Unterschieden zwischen den Studienzentren erklärt werden können. Anhand der vorliegenden Informationen konnte diese Frage nicht geklärt werden.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>für die Nutzenbewertung herangezogen. Eine Ausnahme bilden Situationen, in denen hinreichend sicher und plausibel gezeigt wurde, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die zulassungskonform behandelte Zielpopulation übertragen werden können [11]. Zwar zeigen sich teilweise deutliche Unterschiede in den Ereignisraten zwischen der zulassungskonform behandelten und der nicht zulassungskonform behandelten Population. Allerdings waren die Ergebnisse für die entscheidungsrelevanten Endpunkte zwischen der Gesamtpopulation und den zulassungskonform behandelten Patienten im Allgemeinen kongruent (...).</i></p> <p><i>„Die Effektrichtung zwischen Gesamtpopulation und der Population mit zulassungskonformer Behandlung war für die entscheidungsrelevanten Endpunkte jeweils identisch. Die Bewertung erfolgt deshalb auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit ergänzender Betrachtung der Ergebnisse der zulassungskonform behandelten Patienten.“</i></p> <p>Insbesondere ignoriert dabei das IQWiG die (im vorliegenden Fall) vorgelegten Analysen zur Übertragbarkeit der Ergebnisse. Hierzu wird lediglich lapidar festgehalten:</p> <p><i>„Darüber hinaus erwähnt der pU in der Beschreibung seiner Methodik ein faktorielles Modell mit dessen Hilfe die Effekte von Crizotinib versus Cisplatin + Pemetrexed, Crizotinib versus Carboplatin + Pemetrexed und Cisplatin + Pemetrexed versus Carboplatin + Pemetrexed</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Diese Auswertungen beruhen auf nicht randomisierten Vergleichen und sind somit nicht aussagekräftig. Sie werden deswegen nicht betrachtet. Aus der Stellungnahme des pU geht hervor, dass 32 der 100 Zentren der Studie ausschließlich Cisplatin (für insgesamt 74 Patienten) im Komparatorarm verwendeten und 29 Zentren ausschließlich Carboplatin (für 61 Patienten) einsetzten. Aussagekräftige randomisierte Vergleiche zwischen Crizotinib und Cisplatin + Pemetrexed wären auf der Basis derjenigen Studienzentren mög-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>untersucht worden seien. Aus den Ergebnissen dieser Analysen lasse sich deskriptiv ableiten, dass die Übereinstimmung der Therapieeffekte von Cisplatin und Carboplatin sehr gut sei.</i></p> <p><i>Allerdings präsentiert der pU die von ihm erwähnten Analysen nicht in Modul 4 A seines Dossiers. Sie werden deswegen im Folgenden nicht kommentiert.“</i></p> <p>Der Begründung des IQWiG kann nicht gefolgt werden. Das IQWiG kann in der Regel auf alle Inhalte des Dossiers (auch des Modul 5) zur Nutzenbewertung zugreifen. Davon wird seitens des IQWiG auch stets Gebrauch gemacht. Dies trifft auch für das vorliegende Verfahren zu, da es auf S.1 der Nutzenbewertung zur Crizotinib heißt: „Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.“</p> <p>Die Argumentation des IQWiG ist somit nicht nachvollziehbar, da einerseits Informationen aus Modul 5 verwendet wurden, andererseits die Ergebnisse zur Übereinstimmung der Therapieeffekte ignoriert werden, da sie offensichtlich im Modul 5 enthalten sind.</p> <p>Es bleibt damit unklar, warum das IQWiG von seiner eigenen Methodik und seiner Bewertungspraxis im vorliegenden Fall abweicht.</p>	<p>lich gewesen, in denen im Kontrollarm ausschließlich Cisplatin verabreicht wurde. Allerdings hat der pU keine separate Auswertung dieser Zentren vorgelegt.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

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

Datum	22.04.2016
Stellungnahme zu	<b>Crizotinib (neues Anwendungsgebiet)</b>
Vorgangsnummer	2016-01-01-D-205 IQWiG Bericht Nr. 378 vom 30.03.2016
Stellungnahme von	<p><i>Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.</i></p> <p><i>Entstanden unter Mitarbeit folgender Experten der Leit- gruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Inter- nistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.</i></p> <p><i>Dr. med. Martin Sebastian, Sprecher der Arbeitsgruppe Universitätsklinikum Frankfurt/Main Dr. Nicolas Dickgreber, Rheine Matthias-Spital Rheine</i></p> <p>AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. AIO-Geschäftsstelle Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin Telefon 030 322932933 aio@krebsgesellschaft.de</p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der o.g. Bericht wurde mit dem Ziel der Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem Anaplastischen-Lymphom-Kinase/ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) erstellt.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom pU für alle Patienten im Anwendungsgebiet Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen) gewählt und folgt damit der Festlegung des G-BA.</p> <p>Das IQWiG sieht aufgrund methodischer Probleme der vorgelegten Studie keinen belegten Zusatznutzen des Wirkstoffs Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Wir möchten dies wie folgt kommentieren:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie ist aus unserer Sicht korrekt.</li><li>• Die Verteilung Cisplatin zu Carboplatin in der vom pU eingereichten Studie stellt im Wesentlichen die tägliche Praxis dar, damit sind die Unterlagen praxisrelevant und insofern einer Bewertung zu unterziehen.</li></ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das IQWiG geht aufgrund der o.g. Verteilung in Summe von einer Vergleichstherapie aus, die nicht die optimale Wirkung hat. Parallel ist allerdings anzumerken, dass eine entsprechende Vergleichstherapie damit auch eine bessere Verträglichkeit hat, somit eine Verschiebung der Ergebnisse auf Ebene von PFS und OS zugunsten Crizotinib auf Ebene der Lebensqualitätspunkte zugunsten der Vergleichstherapie stattfinden würde. Insbesondere in diesen Punkten, die in der palliativen Behandlungssituation eine hohe Wichtigkeit besitzen, ergibt sich trotzdem ein hochsignifikant verbessertes Ergebnis in der Crizotinib-Gruppe. Auch der Überlebensvorteil in der Gruppe der <math>\geq 65</math> jährigen Patientinnen und Patienten, der ganz maßgeblich auch auf die Nebenwirkungsrate zurückzuführen ist, würde bei einer Verteilung im Sinne des IQWiG keinesfalls kleiner ausfallen. Der fehlende Gesamtüberlebensvorteil für die Gruppe der <math>&lt; 65</math> jährigen Patientinnen und Patienten ist auf ein entsprechendes cross-over zurückzuführen.</li> <li>• Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit treibermutiertem NSCLC, zu denen auch das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv zählt, ist es mittlerweile in den wissenschaftlichen Leitlinien zum Standard geworden, die zielgerichtete Therapie auch auf Grund der wesentlich besseren Verträglichkeit, wie im übrigen auch in dieser Studie gezeigt, in die Erstlinientherapie zu übernehmen.</li> </ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sollte nach der Entscheidung zu Ceritinib (2nd-line ALK-positive Patienten: kein Zusatznutzen) nun auch der Erstlinientherapie mit Crizotinib kein Zusatznutzen attestiert werden, stünden die Expertenempfehlungen (national und international) im krassen Gegensatz zu den Beschlüssen des G-BA. Eine Therapiesequenz Cisplatin-Pemetrexed gefolgt von Crizotinib als Zweitlinientherapie gefolgt von einer erneuten Chemotherapie bei erneutem Progress ist Medizin der Vergangenheit. Die nach unserer Ansicht korrekte Therapiesequenz ist Crizotinib gefolgt von Ceritinib und erst dann gefolgt von einer Platin-Pemetrexed-Kombination</li></ul>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der in Studie PROFILE 1014 vorgegebenen Auswahlmöglichkeit zwischen Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit Pemetrexed, in der Kontrollgruppe der Studie. Von den 100 Studienzentren, in denen Patienten mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde in 32 Zentren ausschließlich Cisplatin eingesetzt (bei insgesamt 74 Patienten) und in 29 Zentren ausschließlich Carboplatin eingesetzt (bei insgesamt 61 Patienten). Auch unter Berücksichtigung der zum Teil geringen Patientenanzahl pro Zentrum stellt sich die Frage, inwieweit die Auswahlmöglichkeit umgesetzt wurde bzw. wie diese auffälligen Unterschieden zwischen den Studienzentren erklärt werden können. Anhand der vorliegenden Informationen konnte diese Frage nicht geklärt werden.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## 5.10 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22. April 2016
Stellungnahme zu	Crizotinib (Xalkori®)
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Lena Zimmermann</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) möchte nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 01.04.2016 veröffentlichten Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Wirkstoff Crizotinib (Xalkori®) nehmen. Crizotinib wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung oder zur Behandlung des vorbehandelnden Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (<i>non small cell lung cancer</i>, NSCLC). AstraZeneca hat am 15.03.2016 ein Produkt zur Behandlung des NSCLC auf den Markt gebracht sowie weitere Produkte zur Behandlung des NSCLC in der Entwicklung und ist daher von dem Verfahren betroffen.</p> <p>Für Patienten, die eine Vortherapie erhalten haben, wurde Crizotinib bereits am 02.05.2013 durch den G-BA bewertet. Hierbei wurde für Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist, ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. Für Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden.</p> <p>Im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren handelt es sich um die Erstlinienbehandlung mit Crizotinib bei Patienten mit ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC.</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:</p> <p>Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus</li></ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)</li></ul> <p>Patienten mit ECOG-PS 2:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</li></ul> <p>Zur Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer eine direkt vergleichende randomisierte Studie (PROFILE 1014) vorgelegt, in der Crizotinib gegenüber Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed verglichen wurde. Die Entscheidung, ob Patienten mit Cisplatin oder mit Carboplatin behandelt werden, wurde durch den Prüfarzt patientenindividuell entschieden.</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Kontrollarm wurden 46% der Patienten mit Carboplatin behandelt. Das IQWiG kritisiert, dass der pharmazeutische Unternehmer nicht darstellt, aus welchen Gründen der behandelnde Arzt Carboplatin eingesetzt hat. Zudem erfüllen die eingeschlossenen Patienten nicht den Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie für den „Off-Label-Use“ von Carboplatin. Aus diesen Gründen könne die Studie nicht für eine Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p><b>Der Einsatz von Carboplatin-Kombinationen sollte auch ohne Angaben zu Einzelfallentscheidungen der Ärzte neben Kombinationen mit Cisplatin akzeptiert werden, besonders wenn der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend definiert.</b></p> <p>Die Anwendung des Wirkstoffs Carboplatin anstelle von Cisplatin ist streng genommen in Deutschland nicht durch eine entsprechende Zulassung für NSCLC gestützt. Dennoch ist Carboplatin gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinien des G-BA („Off-Label-Use“) beim fortgeschrittenen NSCLC in Kombination mit anderen Zytostatika verordnungsfähig; dabei werden Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie besonders herausgehoben - z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz. Dies deckt sich im Wesentlichen auch mit den Empfehlungen</p>	<p>Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie PROFILE 1014, die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen wird.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der in Studie PROFILE 1014 vorgegebenen Auswahlmöglichkeit zwischen Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit Pemetrexed,</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in den medizinischen Leitlinien. AstraZeneca ist zudem geneigt, onkologischen Fachärzten, wenn diese Carboplatin statt Cisplatin im Rahmen der Kombinations-Chemotherapie verwenden, grundsätzlich zu unterstellen, nicht ohne guten Grund auf ein Carboplatin-haltiges Schema ausgewichen zu sein - zumal die medizinischen Leitlinien im direkten Vergleich ohnehin für Cisplatin eine bessere Wirksamkeit konstatieren. Zusammengefasst ist AstraZeneca deshalb der Ansicht, dass die Studienergebnisse aus Patienten, welche im Rahmen der Studie eine Carboplatin-basierte Kombinations-Chemotherapie erhalten haben, ebenfalls für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V relevant sind.</p>	<p>in der Kontrollgruppe der Studie. Von den 100 Studienzentren, in denen Patienten mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde in 32 Zentren ausschließlich Cisplatin eingesetzt (bei insgesamt 74 Patienten) und in 29 Zentren ausschließlich Carboplatin eingesetzt (bei insgesamt 61 Patienten). Auch unter Berücksichtigung der zum Teil geringen Patientenzahl pro Zentrum stellt sich die Frage, inwieweit die Auswahlmöglichkeit umgesetzt wurde bzw. wie diese auffälligen Unterschieden zwischen den Studienzentren erklärt werden können. Anhand der vorliegenden Informationen konnte diese Frage nicht geklärt werden.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

### 5.11 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Datum	22. April 2016
Stellungnahme zu	Crizotinib neues Anwendungsgebiet
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Der Bericht zu Crizotinib ist bereits die dritte Nutzenbewertung eines onkologischen Arzneimittels für Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Nach der vorhergehenden Zulassung für die Zweitlinientherapie wurde Crizotinib jetzt zugelassen für die Therapie von bisher nicht systemisch behandelten Patienten. Der G-BA hat zwei Subgruppen nach dem Allgemeinzustand der Patienten gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA für Patienten im ECOG Status 0/1 eine platinhaltige Therapie in Kombination mit einem sogenannten Drittgenerationszytostatikum festgelegt, für Patienten im ECOG Status 2 alternativ zur platinbasierten Kombinationstherapie eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt für die Patienten in gutem Allgemeinzustand die Festlegung eines beträchtlichen Zusatznutzens für die Gesamtpopulation und einen erheblichen Zusatznutzen für Patienten <math>\geq 65</math> Jahre. Für Patienten im ECOG Status 2 werden keine Angaben gemacht, auch nicht zum Ausmaß eines möglichen Zusatznutzens. Das IQWiG hat aus formalen Gründen nur einen kurzen Bericht ohne detaillierte, endpunktbezogene Analysen erstellt.</p> <p>Crizotinib ist ein hochwirksames Medikament bei Patienten mit nicht-kleinzelligem, ALK-positivem Lungenkarzinom. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien entspricht den Empfehlungen aktueller Leitlinien und der klinischen Realität in Deutschland.</li> <li>• Basis der Zulassung ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Crizotinib und einer Chemotherapie, bestehend aus Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin.</li> </ul>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Die Remissionsrate unter Crizotinib liegt bei 75%. Eine derart hohe Remissionsrate wurde bisher durch keine systemische Therapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erreicht.</li><li>• Crizotinib führt zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Chemotherapie. Zwischen den beiden platinbasierten Patientenpopulationen im Chemotherapiearm fanden sich keine Unterschiede.</li><li>• Die Überlebenszeit ist in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich, allerdings fand bei 70,2% der Patienten im Chemotherapie-Arm ein Switching zu Crizotinib statt. Der pharmazeutische Unternehmer berechnet einen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit zugunsten von Crizotinib für Patienten <math>\geq 65</math> Jahre. Eine solche Unterscheidung entspricht nicht der klinischen Realität, in der nicht das kalendarische sondern das biologische Alter relevant für Therapieentscheidungen ist. Das Design der Zulassungsstudie war nicht dazu geeignet, Unterschiede in sekundären Endpunkten für Subgruppen nachzuweisen. Es fehlen auch detaillierte Angaben zur Postprogressionstherapie in den verschiedenen Altersgruppen.</li><li>• Crizotinib führt zur Verbesserung der Lebensqualität, sowohl in den allgemeinen Parametern als auch in den Lungenkarzinom-spezifischen Belastungen. Allerdings ist die Darstellung der Erfassung der Lebensqualität im Dossier nicht vollständig.</li><li>• Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren unter Crizotinib selten. Einzige Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die häufiger im Crizotinib- als im Chemotherapiearm auftrat, war eine Erhöhung der Transaminasen.</li><li>• Zur Bewertung eines Zusatznutzens bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand liegen keine ausreichenden Daten vor.</li></ul> <p>Aufgrund der hohen Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit ist Crizotinib die Therapie der Wahl für Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweihäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren [1]. Hauptrisikofaktor ist Rauchen. Die Prognose der Patienten wird vom Stadium, dem Genotyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt.</p> <p>Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben in frühen und in einem relevanten Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. Für die große Mehrzahl von Patienten im Stadium IIIB/IV hat die Therapie einen palliativen Anspruch mit den Zielen der Linderung von Symptomen und einer Verlängerung der Überlebenszeit. Prädiktive Parameter sind Histologie und genetische Aberrationen. Zur Behandlung stehen Zytostatika, Angiogenese-Inhibitoren, Kinase-Inhibitoren, Immunonkologika und unterstützende Maßnahmen zur Verfügung. Trotz der Fortschritte der letzten 10 Jahre ist die krebsspezifische Mortalität des Lungenkarzinoms mit über 80% weiterhin sehr hoch.</p> <p>Über viele Jahre wurde die medikamentöse Tumorthherapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ausschließlich nach klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand durchgeführt. Die präzisere Diagnostik auf der Basis histologischer und genetischer Marker hat die Therapiealgorithmen grundlegend geändert. Die aktuelle Leitlinie der DGHO trägt diesem Wissensstand Rechnung, siehe Abbildung 1 [2], in guter Übereinstimmung mit internationalen Empfehlungen [3].</p> <p>Für ALK-positive Lungenkarzinome wird für die Erstlinientherapie jetzt Crizotinib empfohlen, gefolgt von Ceritinib in der Zweit- und platinhaltiger Chemotherapie in der Drittlinientherapie.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Bei 4-5% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement (Gentranslokation oder -inversion) mit Beteiligung des <i>ALK</i> Gens nachweisbar [4]. Häufigster Translokationspartner ist <i>EML4</i>. Diese erworbene genetische Veränderung</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>führt zur Überexpression von ALK (Anaplastische Lymphom-Kinase). ALK ist eine Tyrosinkinase, die im normalen Lungengewebe nicht aktiv ist. Durch die ständige ALK-Aktivierung kann es unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung kommen. Der Nachweis von <i>ALK</i>-Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom, jüngerem Lebensalter und dem fehlenden Nachweis von aktivierenden EGFR Mutationen.</p> <p>Als erster, spezifischer ALK-Inhibitor wurde Crizotinib Ende 2012 für die Zweitlinientherapie von der EMA zugelassen [5, 6]. Inzwischen stehen weltweit bereits zwei spezifische ALK-Inhibitoren der zweiten Generation zur Verfügung: Ceritinib und Alectinib. Ceritinib wurde im April 2014 von der FDA und im Mai 2015 von der EMA zugelassen. Alectinib ist in Japan zugelassen, in Deutschland besteht derzeit ein Compassionate Use Programm. Ergebnisse klinischer Studien zu gezielten ALK-Inhibitoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Gezielte Inhibitoren bei Patienten mit ALK+ NSCLC</b></p> <table border="1" data-bbox="163 890 1299 1388"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Risiko-gruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>3</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> <th>ÜLZ<sup>5</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Shaw, 2013 [5]</td> <td>Zweitlinie</td> <td>Docetaxel oder Pemetrexed</td> <td>Crizotinib</td> <td>347</td> <td>20 vs 65<sup>8</sup> p &lt; 0,0001</td> <td>3,0 vs 7,7 0,49<sup>10</sup> p &lt; 0,0001</td> <td>22,8 vs 20,3 1,02 n. s.<sup>9</sup></td> </tr> <tr> <td>Solomon, 2014 [7]</td> <td>Erstlinie</td> <td>Pemetrexed/ Cisplatin oder Pemetrexed/</td> <td>Crizotinib</td> <td>343</td> <td>45 vs 74 p &lt; 0,0001</td> <td>7,0 vs 10,9 0,454 p &lt; 0,0001</td> <td>n. s.</td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Risiko-gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )	Shaw, 2013 [5]	Zweitlinie	Docetaxel oder Pemetrexed	Crizotinib	347	20 vs 65 <sup>8</sup> p < 0,0001	3,0 vs 7,7 0,49 <sup>10</sup> p < 0,0001	22,8 vs 20,3 1,02 n. s. <sup>9</sup>	Solomon, 2014 [7]	Erstlinie	Pemetrexed/ Cisplatin oder Pemetrexed/	Crizotinib	343	45 vs 74 p < 0,0001	7,0 vs 10,9 0,454 p < 0,0001	n. s.	
Erstautor / Jahr	Risiko-gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )																		
Shaw, 2013 [5]	Zweitlinie	Docetaxel oder Pemetrexed	Crizotinib	347	20 vs 65 <sup>8</sup> p < 0,0001	3,0 vs 7,7 0,49 <sup>10</sup> p < 0,0001	22,8 vs 20,3 1,02 n. s. <sup>9</sup>																		
Solomon, 2014 [7]	Erstlinie	Pemetrexed/ Cisplatin oder Pemetrexed/	Crizotinib	343	45 vs 74 p < 0,0001	7,0 vs 10,9 0,454 p < 0,0001	n. s.																		

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<b>Carboplatin</b>					
<b>Shaw, 2014 [8]</b>	<b>Zweitlinie, nach Crizotinib</b>		<b>Ceritinib</b>	<b>80</b>	<b>56</b>	<b>6,9</b>	
<b>Shaw, 2016 [10]</b>	<b>Zweitlinie, nach Crizotinib</b>		<b>Alectinib</b>	<b>87</b>	<b>48</b>	<b>8,9</b>	

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> DOI - Digital Object Identifier: System zur Identifizierung der Publikation im Internet, PMID - System zur Identifizierung der Publikation in Pubmed; <sup>7</sup> Therapie: Cer Ceritinib, Cis – Cisplatin, Cri – Crizotinib, Doc – Docetaxel, Pem – Pemetrexed; <sup>8</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; <sup>9</sup> n. s. - nicht signifikant; <sup>10</sup> **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; <sup>11</sup> n.e. – Median nicht erreicht; <sup>12</sup> mut+ - nicht mutiert, mut- - mutiert;

Auf der Basis der zweiten, randomisierten Phase-III-Studie wurde Crizotinib im August 2014 von FDA und im November 2015 von der EMA zur Erstlinientherapie von Patienten mit ALK+ NSCLC zugelassen.

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Crizotinib</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Die Festlegung des G-BA entspricht dem Stand des Wissens, den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien und der Behandlungsrealität in Deutschland. Eine zusätzliche Alternative bei Patienten im ECOG Status 2 ist Best Supportive Care.</p> <p>Eine kritische Frage ist die Äquieffektivität der Platinderivate Cisplatin und Carboplatin in den Kombinationstherapien. Carboplatin führte in einer großen Metaanalyse von 2006 zu einer signifikant niedrigeren Remissionsrate gegenüber Cisplatin (24 vs 30%), aber zu keinem Unterschied im Gesamtüberleben [10]. Diese Analyse schloss allerdings Pemetrexed nicht ein, außerdem existiert keine separate Analyse von molekularen Subgruppen für diese Fragestellung. Die Äquieffektivität von Cisplatin und Carboplatin in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberlebenszeit wird in einer neueren Cochrane Analyse von 2013 bestätigt [11]. Die Wahl des jeweiligen Platinderivates richtet sich heute vor allem an der zu erwartenden Toxizität. Sie begrenzt sich nicht auf Neuro- und Nephrotoxizität bei Cisplatin, sondern berücksichtigt auch weitere belastende Nebenwirkungen wie höheres Ri-</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	siko für Übelkeit und Erbrechen (Cisplatin), Ototoxizität (Cisplatin) und Hämatotoxizität (Carboplatin). Die Entscheidung wird gemeinsam von Arzt und Patient getroffen.	Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der in Studie PROFILE 1014 vorgegebenen Auswahlmöglichkeit zwischen Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit Pemetrexed, in der Kontrollgruppe der Studie. Von den 100 Studienzentren, in denen Patienten mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde in 32 Zentren ausschließlich Cisplatin eingesetzt (bei insgesamt 74 Patienten) und in 29 Zentren ausschließlich Carboplatin eingesetzt (bei insgesamt 61 Patienten). Auch unter Berücksichtigung der zum Teil geringen Patientenzahl pro Zentrum stellt sich die Frage, inwieweit die Auswahlmöglichkeit umgesetzt wurde bzw. wie diese auffälligen Unterschieden zwischen den Studienzentren erklärt werden können. Anhand der vorliegenden Informationen konnte diese Frage nicht geklärt werden.
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist PROFILE 1014, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 343 Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, die bisher keine systemische Therapie erhalten hatten. Switching vom Kontroll- in den Crizotinib-Arm bei Krankheitsprogress war im Protokoll vorgesehen. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheits-situation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. In beiden Studienarmen war die mediane Gesamtüberlebenszeit zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht. Die Überlebensrate nach 6 Monaten lag im Crizotinib-Arm mit 83,5% etwas höher als mit 78,6% im Chemotherapiearm. Nach einem Jahr waren die Überlebensraten mit 68,6% im Crizotinib-Arm und 65,3% im Chemotherapiearm gleich.</p> <p>Der Verlauf der Überlebenskurven lässt erkennen, dass die Gesamtüberlebenszeit der Patienten in beiden Studienarmen erfreulich lang ist. Im Dossier und in der Publikation wird angegeben, dass 70,2% der Patienten bei Progress von Chemotherapie zu Crizotinib wechselten (Switching). Angesichts der hohen Wirksamkeit von Crizotinib beeinflusst dieses, aus ethischer Sicht und aus Sicht der europäischen Zulassung sinnvolle Switching die Differenz zwischen den beiden Studienarmen. Die Zahl der Patienten, die von Crizotinib zu Chemotherapie wechselten, ist dem Dossier nicht zu entnehmen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinen Berechnungen eine Effektmodifikation für den Faktor Alter (&lt;65 Jahre vs ≥65 Jahre) festgestellt, p=0,025. Dabei findet sich bei den jüngeren Patienten kein Unterschied zwischen den Therapiearmen, bei den älteren Patienten ist der Unterschied</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>signifikant zugunsten von Crizotinib (HR 0,31; p=0,014). Der Unterschied ist interessant, wegen fehlender Vollständigkeit der Daten zur Postprogressionstherapie aber schwer zu interpretieren. In Leitlinien wird für Patienten unter bzw. über 65 Jahren keine unterschiedliche Therapie empfohlen. Entscheidend ist bei den Patienten nicht das kalendarische, sondern das biologische Alter. Methodisch ist anzumerken, dass die Zulassungsstudie nicht darauf angelegt war, Unterschiede in einzelnen Altersgruppen nachzuweisen. Der vom pharmazeutischen Unternehmer festgestellte „Beleg“ wird durch den p-Wert von 0,025 begründet. Diese Schwelle ist zwar in der Methodik des IQWiG festgelegt, in sich aber nicht validiert und auch nicht allgemein akzeptiert.</p> <p>Angesichts des in Deutschland bereits zugelassenen, weiteren ALK-Inhibitors Ceritinib und weiterer Kandidaten für die Zweit- und Drittlinietherapie wird die Erfassung des Endpunktes Gesamtüberlebenszeit zunehmend schwierig.</p>	<p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Hazard Ratio:0,82 [0,54; 1,26], p-Wert = 0,180). Ein Zusatznutzen von Crizotinib für das Gesamtüberleben ist somit nicht belegt. Das Ergebnis beruht auf einer Interimsanalyse auf Basis einer frühreifen Datenlage zu den Überlebenszeiten und ist daher als vorläufig einzustufen; der Median der Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht. Eine abschließende Bewertung der Effekte auf das Gesamtüberleben kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vorgenommen werden. Bei der Bewertung wird berücksichtigt, dass zum Zeitpunkt der Analyse 70 % der Patienten vom Kontrollarm auf eine Behandlung mit Crizotinib gewechselt hatten („Crossover“), wodurch das Ergebnis zum Gesamtüberleben einer potenziell starken Verzerrung unterliegt.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Das mediane, progressionsfreie Überleben war mit <b>10,9</b> Monaten im Crizotinib-Arm versus <b>7,0</b> Monaten im Kontroll-Arm statistisch signifikant (HR 0,45; <math>p &lt; 0,001</math>) und klinisch relevant verlängert.</p> <p>Etwa 54% der Patienten im Kontrollarm erhielten eine Cisplatin-haltige, 46% eine Carboplatin-haltige Kombinationstherapie. Zwischen den beiden Gruppen gab es nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers und in der Publikation keine Unterschiede im Ansprechen auf die Therapie.</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Crizotinib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert: 10,9 Monate vs. 7,0 Monate im Median (Hazard Ratio: 0,45 [0,35; 0,6], <math>p</math>-Wert <math>&lt; 0,001</math>). Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie PROFILE 1014 über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Die Remissionsrate wurde durch Crizotinib gegenüber dem Kontrollarm absolut um etwa 30% erhöht. Eine Remissionsrate von 75% wird bisher durch keine systemische Therapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erreicht.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurde der EORTC QLQ30- und der krankheitsspezifische QLQ-LC13-Fragebogen eingesetzt. Eine übersichtliche Darstellung der Rücklaufquote von</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragebögen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten fehlt im Dossier.</p> <p>Die zusammenfassenden Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers zeigen eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität unter Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie, sowohl im körperlichen, im emotionalen als auch im sozialen Bereich. Im Einzelnen fanden sich unter Crizotinib auch Verbesserungen bei den Symptomen Schmerz, Luftnot und Husten, die charakteristisch für Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom sind.</p> <p>Subgruppenanalysen weisen auf eine deutlichere Verbesserung von Parametern der Lebensqualität im Vergleich von Crizotinib vs Cisplatin als im Vergleich von Crizotinib vs Carboplatin hin.</p> <p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten und häufiger im Crizotinib-Arm auftraten, war eine Erhöhung der Transaminasen (14%). Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten und häufiger im Chemotherapie-Arm auftraten, waren Neutropenie (15%), Anämie (9%) und Thrombozytopenie (7%).</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in Studie PROFILE 1014 anhand der Funktionsskalen des Krebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. In den für die Bewertung herangezogenen Time-to-Event-Analysen zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt für Crizotinib bei allen Funktionsskalen: globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion. Somit zeigen sich durchweg bei allen Parametern des Fragebogens zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Vorteile für die Behandlung mit Crizotinib, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Platin-basierten Chemotherapie bewertet werden.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse hat in der PROFILE1014-Studie nahezu jeder Patient mindestens einmal erfahren, sowohl die mit Crizotinib als auch die mit Platin-basierter Chemotherapie behandelten Patienten. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt. Hinsichtlich der unter beiden Therapien aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) zeigt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse kein statistisch signifikanter Unterschied. Bei den schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad 3 oder 4 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlungsgruppe mit Crizotinib.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zudem konnte eine statistisch signifikante Verringerung von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Behandlungsgruppe mit Crizotinib gegenüber der Kontrollgruppe mit Platin-basierter Chemotherapie beobachtet werden. Bei den dargestellten spezifischen unerwünschten Ereignissen zeigen sich im Vergleich der Behandlungsgruppen teils Nachteile, teils Vorteile, wobei weder das eine noch das andere eindeutig überwiegt. Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu den Nebenwirkungen einen Vorteil für die Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zur Platin-basierten Chemotherapie auf.
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist dünn. Aus formalen Gründen mit Kritik an der Indikation zum Einsatz von Carboplatin im Chemotherapie-Arm wird eine umfassende Analyse der Daten abgelehnt. Diese Begründung ist aus klinischer Sicht nicht nachvollziehbar. Carboplatin ist eine Alternative zu Cisplatin, der Einsatz wird individuell aufgrund von Komorbidität und Patientenpräferenzen entschieden. Das Verhältnis der Verteilung von Cis- und Carboplatin in der Zulassungsstudie entspricht in etwa der Behandlungsrealität in Deutschland.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Crizotinib führt zu einer Steigerung der Remissionsrate, einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zu einer Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Chemotherapie. Der Einfluss auf die Überlebenszeit ist aufgrund einer hohen Switching-Rate von Chemotherapie zu Crizotinib bei bekannt hoher Wirksamkeit von Crizotinib auch nach Chemotherapie nur eingeschränkt beurteilbar. Die Beobachtung eines möglicherweise stärkeren Effektes auf die Überlebenszeit bei älteren Patienten ist interessant, aber methodisch und inhaltlich nicht ausreichend belegt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. .</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2007 - 2008, Häufigkeiten und Trends: Lunge, 8. Ausgabe 2012; 56 - 59. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Februar 2016. (<http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>)
3. Masters GA, Temin S, Azzoli CG et al.: Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society for Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 33:3488-3515, 2015. DOI: [10.1200/JCO.2015.62.1342](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1342)
4. Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP), Network Genomic Medicine (NGM): A genomics-based classification of human lung tumors. Sci Transl Med 5:2095q153, 2013. DOI: [10.1126/scitranslmed.3006802](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006802)
5. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ et al.: Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring *ALK* gene rearrangement: a retrospective analysis. Lancet Oncol 12:1004-1012, 2011. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70232-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70232-7)
6. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al.: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 368:2385-2394, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1214886](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886)
7. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al.: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 371:2167-2177, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1408440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440)
8. Shaw AT, Kim DW, Mehra R et al.: Ceritinib in ALK-rearranged non-small cell-cancer. N Engl J Med 370:1189-1197, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1311107](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311107)
9. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S et al.: Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 17:234-242, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00488-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00488-X)
10. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al.: Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Natl Cancer Inst 99:847-857, 2007. PMID: [17551145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17551145/)
11. 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 Aug 16;8:CD009256. DOI: [10.1002/14651858.CD009256.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009256.pub2).

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## 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 –

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

Frau Dr. Glastetter  
Frau Gillhaus  
Herr Dr. Kalanovic  
Herr Leverkus

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH**

Herr Lieb  
Frau Dr. Wunderle

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

Frau Dr. Aßmann  
Frau Dr. Peil

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Bergner  
Frau Zimmermann

Angemeldeter Teilnehmer **AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft:**

Herr Prof. Grohé

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

Herr Ebner  
Frau Dr. Kleemann

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

Herr Dr. Köhler  
Herr Müller

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

Frau Dr. Schäfer  
Frau Dr. Tesanovic

Angemeldete Teilnehmer vom **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14.51 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

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

Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zur mündlichen Anhörung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung, hier: ein neues Anwendungsgebiet von Crizotinib als Erstlinientherapie.

Zunächst einmal Entschuldigung für die Dreiviertelstunde Verspätung, aber die Sitzung hat sich wegen einiger sehr relevanter Diskussionspunkte verlängert, sodass Sie etwas warten mussten. Aber wenn es wichtige Punkte gibt, muss man sie ausdiskutieren und kann den Zeitplan nicht sklavisch einhalten.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 30.03.2016, in dem das IQWiG zu einem nichtbelegten Zusatznutzen kommt, weil es die vorgelegten Daten als nicht geeignet ansieht. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben Stellung genommen Pfizer Pharma GmbH, die DGHO, die AIO, AstraZeneca GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Lilly Deutschland GmbH, Roche Pharma AG, Novartis Pharma GmbH, Medac und der Verband forschender Arzneimittelhersteller. Für das Protokoll rufe ich die Anwesenden nun namentlich auf und bitte um Anwesenheitsbestätigung. – Danke sehr. Ist jemand hier, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte immer Namen, entsendendes Unternehmen, Institution, Fachgesellschaft nennen.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort, um seine Hauptkritikpunkte an der Dossierbewertung des IQWiG, die in der Stellungnahme auch schon zum Ausdruck gebracht worden sind, hier vorzutragen.

Mir geht es heute in erster Linie darum, dass wir uns grundsätzlich darüber unterhalten, ob es als sachgerecht angesehen wird, dass die Zulassungsstudie PROFILE 1014 in der IQWiG-Nutzenbewertung gänzlich abgelehnt worden ist. In diesem Zusammenhang muss diskutiert werden, inwieweit die Anwendung von Carboplatin in der vorliegenden Studie dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, ob hier insbesondere die Patientencharakteristika der Studienpopulation eine Anwendung von Carboplatin rechtfertigen. Und: Wie sieht es mit der Anwendung von Carboplatin in der Versorgungsrealität beim vergleichbaren Patientenkollektiv aus? Und daraus abgeleitet die Frage: Können die Ergebnisse der PROFILE-Studie Aussagen zum Zusatznutzen insgesamt ableitbar machen?

Wir müssen uns dann sicherlich im Verlauf der weiteren Beratungen auch mit der Frage intensiver beschäftigen: Wie ist der Off-Label-Use von Carboplatin? Und wie sind die Einschätzungen, die hierzu in der Vergangenheit abgegeben worden sind, die auch in der Arzneimittelrichtlinie ihren Niederschlag gefunden haben, in der Praxis juristisch zu werten und für die Versorgungsrealität anzusehen? Das ist der springende Punkt, über den wir sprechen sollten. Es gibt sicher viele andere Dinge, aber das sollte im Zentrum stehen. - Herr Leverkus, Sie beginnen, bitte schön.

**Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Ich darf noch kurz meine Kollegen vorstellen. Zu meiner Linken hat Frau Dr. Glastetter Platz genommen. Sie ist

in der Medizin verantwortlich für Crizotinib. Herr Dr. Kalanovic ist der Leiter der Medizinischen Onkologie. Rechts von mir sitzt Frau Gillhaus, sie ist in meinem Team, dem HTA-Team, für das Crizotinib zuständig. Mein Name ist Friedhelm Leverkus, ich bin bei Pfizer für die Nutzenbewertung zuständig.

Wir haben unser Eingangsstatement aufgeteilt. Dr. Kalanovic wird auf die medizinischen Aspekte von Crizotinib eingehen, und ich werde etwas zu den methodischen Aspekten sagen.

**Herr Dr. Kalanovic (Pfizer Pharma GmbH):**

Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Bevor wir in methodische Details einsteigen, möchte ich gern den Blick auf Crizotinib etwas weiten und auch am Beispiel von Crizotinib zeigen, was für positive Effekte für Patienten eine adäquate Nutzenbewertung langfristig bietet.

2016 ist Lungenkrebs nach wie vor eine lebensbedrohliche Erkrankung, die mit starken Symptomverschlechterungen und schlechter Lebensqualität einhergeht. Was hat sich aber gegenüber den letzten zehn Jahren verändert? Das ist, dass es heute Routine ist, den Tumor von Lungenkrebspatienten genetisch zu analysieren. Wenn eine genetische Treibermutation vorliegt, kann man sie mit zielgerichteten Substanzen behandeln. Das war auch Inhalt der Crizotinib-Bewertung, die wir hier 2013 hatten. Dort konnte gezeigt werden - und das wurde in diesem Gremium diskutiert und gewürdigt -, dass Patienten, die auf diese Art therapiert werden, unmittelbare eine Symptomlinderung spüren, ein deutlich höheres Ansprechen hatten als bei der Standardchemotherapie, eine Verbesserung der Lebensqualität gegenüber den Standardtherapiepatienten und eine deutlich längere Zeit hatten, bevor der Tumor wieder zu wachsen begann. Das alles hat zu einem positiven Nutzenbeschluss geführt, und zusammen mit Entwicklungen, die auch Fachgesellschaften vorangetrieben haben - zum Beispiel die Verbesserung der Testsituation -, haben wir heute eine deutlich spürbare Verbesserung der Versorgung für Patienten mit ALK-positivem Carcinom.

Eine weitere Sache, die dieser positive Nutzenbeschluss mit sich brachte, ist, dass es weitere Forscher und Hersteller motiviert hat, Substanzen gegen ALK-Mutationen zu entwickeln. Zwei davon sind international zugelassen, weitere in der Pipeline, sodass wir jetzt ALK-positive Patienten in einer Sequenz von Therapien behandeln können. Die jüngsten Daten zeigen, dass diese Patienten gegenüber ca. einem Jahr Überleben, was sie vor einigen Jahren noch hatten, heute eine vier- bis fünfjährige Lebenserwartung haben. Ich denke, dass alle Anwesenden, die so etwas ermöglicht haben, stolz darauf sein können.

Der Zusammenhang mit dem heutigen Thema ist, dass wir im Prinzip wieder die gleiche Frage haben: Wird ein überkommenes Standard-one-size-fits-all-regime verbessert, und ist patientenrelevant, was in der Studie gezeigt wurde? Im Prinzip haben wir eine ganz ähnliche Ausgangslage wie bei der Second-Line-Bewertung. Das Studiendesign ist wieder eine randomisierte Studie, in der Erstlinie eine sehr kliniknahe Vergleichstherapie. Das Ergebnis ist vom Prinzip und auch von den klinischen Daten her nahezu identisch; das überrascht nicht. Es passiert genau das Gleiche: Die Patienten werden messbar früher von Symptomen befreit. Die Ansprechrate ist hoch. Die Lebensqualität der Patienten verbessert sich. Sie haben eine deutlich längere Zeit, bis ihr Tumor wieder wächst. Das ist der Grund, warum wir denken, dass dieses Präparat in der Summe einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der früheren Standardtherapie hat.

Im Prinzip können wir jetzt gern mit Ihnen über das Ausmaß des Zusatznutzens diskutieren. Da gilt es aber noch eine Hürde zu nehmen, die Prof. Hecken schon erwähnt hat, nämlich ein methodisches Detail. Es ist ein methodisches Detail und kein klinisches Detail, wie ich es verstehe, denn Kliniker haben einen sehr pragmatischen Weg gefunden, wie man eine Standardchemotherapie bei Lungenkrebs einsetzt, und dieser pragmatische Weg spiegelt sich auch in unserer Studie wider. Aber wie gesagt: Es geht um methodische Details, und wenn Sie mir erlauben, Herr Vorsitzender, würde ich deswegen gern direkt an unseren methodischen Experten zurückgeben.

#### **Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):**

Danke schön. - Ich darf kurz auf die Historie eingehen. Am 23.10.2012 haben wir die Zulassung für Crizotinib-Zweitlinie bekommen. Wir haben einen G-BA-Beschluss am 02.05.2013 bekommen, in dem ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund der hervorragenden Lebensqualitätsdaten konstatiert wurde. Am 23.11.2015 haben wir eine Zulassungserweiterung für die Erstlinie auf Basis einer Phase-III-Studie, der PROFILE 1014, bekommen und der primäre Endpunkt - progressionsfreies Überleben - hat da seine Signifikanz gezeigt.

Wir hatten am 20.02.2015 ein G-BA-Beratungsgespräch zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es wurde unter anderem eine platinhaltige Kombinationstherapie mit einem Drittgenerations-Zytostatikum als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Zwei Zitate aus der Niederschrift erscheinen uns für die heutige Diskussion sehr wichtig zu sein.

Zitat 1:

Für die Auswertung der entsprechenden Studiendaten können Patienten, die mit Cisplatin und Carboplatin behandelt worden sind, in einer Patientengruppe platinbasierte Kombinationsbehandlung zusammengefasst werden. Das heißt, der Studienarm ist der Arm, der für die Nutzenbewertung auch relevant ist.

Zitat 2:

Die Untersuchung der Therapieeffekte von Cisplatin und Carboplatin hinsichtlich möglicher Unterschiede scheinen dennoch sachgerecht.

Beides haben wir in unserem Dossier durchgeführt. Wir schließen uns der Auffassung des G-BA an, dass man die beiden Therapien zusammenfassen kann. In nationalen und internationalen Leitlinien werden die beiden Platinkomponenten genannt. Es gab vor kurzem ein systematisches Review von Cochrane. Es hat gezeigt, dass die beiden Komponenten austauschbar oder vergleichbar sind.

Darüber hinaus haben wir uns für die Stellungnahme noch einmal die Versorgungssituation in Deutschland angesehen. Dabei stellte sich heraus, dass der Anteil von Carboplatin- und Cisplatin-Patienten, die in Deutschland behandelt werden, ungefähr 50:50 beträgt. Das ist ein ähnliches Verhältnis, wie wir es in unserer klinischen Studie sehen. Das heißt, unser klinischer Studienarm spiegelt im Prinzip die deutsche Versorgungsrealität wider.

Punkt 2 waren die Einzelvergleiche. Wir haben auch die Einzelvergleiche dargestellt. In einem faktoriellen Modell haben wir uns Carboplatin gegen Cisplatin, haben uns Carboplatin versus Crizotinib und Cisplatin versus Crizotinib angeschaut. Wir sehen bei einigen Parametern

leichte Abweichungen, doch im Wesentlichen sind die beiden Gruppen vergleichbar; man bekommt vergleichbare Ergebnisse. Es sind fast identische Zahlen: Carboplatin 6,9 Monate, Cisplatin 6,9 Monate. Ähnlich ist es bei den Lebensqualitätsdaten. Auch hier sehen wir sehr ähnliche Ergebnisse.

Wir haben für die Stellungnahme noch eine Extraanalyse durchgeführt. Wir haben die Gruppen nach den medizinischen Kriterien, die sehr stark mit den Kriterien der Arzneimittelrichtlinie korrespondieren, noch einmal angepasst und kommen auch da zu ähnlichen Ergebnissen. Sensitivitätsanalysen, die wir durchgeführt haben, deuten darauf hin, dass hinreichend sicher und plausibel gezeigt werden kann, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die zulassungskonforme Population übertragen werden können. All die Effektmaße gehen in die gleiche Richtung, liegen auf der gleichen Seite und haben eine ähnliche Größe. Von daher sind wir überzeugt, dass der Zusatznutzen von Crizotinib für die Gesamtpopulation abgeleitet werden kann. Wir sehen hier einen Zusatznutzen.

Wir haben Lebensqualitätsparameter, den QLQ-C30, in der Studie abgefragt. Wir haben das lungenkrebspezifische Modul LC13 in der Studie gehabt. Es gibt sechs Lebensqualitätsdimensionen, wobei wir alle sechs signifikanten für Crizotinib zeigen können, zumindest in Subgruppen. Wir haben neun Morbiditätsskalen gehabt, und bei sechs dieser Morbiditätsskalen können wir Vorteile von Crizotinib zeigen.

Ähnlich ist es bei den unerwünschten Ereignissen. Auch hier können wir einen Zusatznutzen ableiten, zum Beispiel bei dem UE-Grad 3 oder 4 oder Abbruch wegen UEs. Von daher sind wir davon überzeugt, dass Crizotinib einen beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat.

Ich darf zusammenfassen: Wir denken, der Studienarm platinbasierte Kombinationsbehandlungen der Studie PROFILE 1014 ist für den Nachweis des Zusatznutzens geeignet. Dies wird durch die Leitlinien, Cochrane Review, Versorgungsanalyse und mehrere Sensitivitätsanalysen gestützt. Somit liegt ein erheblicher bis beträchtlicher Zusatznutzen für Crizotinib vor.

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

Herzlichen Dank für diese Einführung. - Gibt es Fragen? - Frau Dr. Wieseler bitte, dann Frau Müller.

**Frau Dr. Wieseler (IQWiG):**

Vielen Dank. Das ist eine ganze Reihe von Punkten, die wir diskutieren sollten, um die Daten, die Sie vorgelegt haben, besser zu verstehen.

Ich möchte zunächst auf die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie zurückkommen, wie sie vom G-BA festgelegt wurde. Da wird durchaus unterschieden, in welchen Fällen Cisplatin und Carboplatin eingesetzt werden sollen, was - auch, was die Zulassungen betrifft - mit dem unterschiedlichen Status dieser Präparate zu tun hat. Da wird insbesondere für Carboplatin festgelegt, dass dieses Präparat ausschließlich für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt werden soll. Diese Patientengruppe wird auch in der Anlage zur entsprechenden Richtlinie weiter charakterisiert, und da fing im Grunde das Problem an, das wir mit Ihrer Studie hatten. Wir haben uns die Einschlusskriterien und auch die Charakteristika der Patientenpopulation angeschaut und gesehen: Die Patienten, für die Carboplatin in der Arzneimittelrichtlinie als Therapieoption genannt wird, sind in dieser Studie nicht enthalten. Damit hatten wir dann das Problem, dass

die Hälfte Ihrer Patientenpopulation im Grunde genommen die Kriterien für die Anwendung von Carboplatin nicht erfüllt. Nun hätten wir wiederum kein Problem gehabt, wenn Sie uns eine Auswertung hätten vorlegen können, die nach Cisplatin- oder Carboplatinanwendung stratifiziert wäre. Im Dossier lag eine solche Auswertung nicht vor. Darauf, ob sie möglich gewesen wäre, kommen wir vielleicht später noch. Das heißt, wir waren in der Situation, dass wir eine Patientenpopulation haben, für die Carboplatin nach den Richtlinien nicht vorgesehen ist, wobei aber bei etwa der Hälfte der Patienten Carboplatin eingesetzt wurde.

Ich möchte noch einmal auf den Vergleich mit den Patienten in der Versorgung zurückkommen. Dass da auch Cisplatin und Carboplatin im Verhältnis 50:50 eingesetzt wird, löst das Problem eigentlich nicht. In der Versorgung haben Sie die Patientenpopulation so, wie sie eben ist, und da wird dieses Präparat eingesetzt. In Ihrer Studie haben Sie eine selektierte Population, die nicht die Voraussetzungen für eine Carboplatin-Gabe erfüllt. Das heißt, der Vergleich, den Sie ziehen, dass die Studie mit der Verteilung 50:50 den Versorgungsalltag widerspiegelt, ist kein valides Argument.

Sie haben auch nach Status der Begleiterkrankungen ausgewertet, haben also Patienten, die keine Begleiterkrankung haben, getrennt ausgewertet von denen, die Begleiterkrankungen oder Komorbiditäten haben. Wenn ich mir das anschau, stelle ich fest, dass die Ärzte in Deutschland bei Patienten mit Komorbiditäten zu einem sehr hohen Anteil Cisplatin einsetzen. Sie nutzen scheinbar die Gelegenheit, bei diesen Patienten Carboplatin einzusetzen, gar nicht so sehr. Ich weiß nicht, ob das eine Bevorzugung von Cisplatin in dieser Patientenpopulation ausdrückt, die mit Komorbiditäten belastet sind. Vielleicht können die klinischen Experten dazu etwas sagen. Aber einfach die Tatsache, dass die Patienten in der Versorgung in einem Verhältnis von 50:50 Cisplatin und Carboplatin nehmen, trägt als Argument nicht für die Relevanz Ihrer Studie.

Zu der Frage, ob Sie die Effekte von Cisplatin und Carboplatin in Ihrer Studie adäquat untersucht haben: Ehrlich gesagt weiß ich nicht, ob die gleich sind, denn der Vergleich, den Sie vorlegen, ist kein randomisierter Vergleich. Sie unterscheiden in der Komparator-Gruppe die Cisplatin- von den Carboplatin-Patienten. Das ist Ihnen aber in der Crizotinib-Gruppe nicht möglich, weil Sie nicht wissen, nach welchen Kriterien die Ärzte das ausgewählt haben. - Vielleicht so viel zu Beginn; wir werden sicherlich weiter darüber diskutieren.

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

Wer möchte? - Herr Wörmann.

Vielleicht könnten Sie noch etwas zu der 50:50-Aufteilung sagen, wenn in der Versorgungsrealität etwa 50:50 eingesetzt wird und Frau Wieseler jetzt sagt, der Studieneinschluss spiegele auf der Basis der dortigen Kriterien nicht die Versorgungsrealität wider.

**Herr Dr. Wörmann (DGHO):**

Ich glaube, wir denken schon nicht mehr so, dass wir von Cisplatin am Anfang ausgehen. Die Geschichte Carboplatin gegen Cisplatin ist alt. Das haben wir seit 15 Jahren diskutiert. Eine für uns sehr relevante Zwischenanalyse erfolgte 2006; da gab es eine Metaanalyse von fast 3000 Patienten. Da ist Cisplatin gegen Carboplatin verglichen worden, und es kam heraus, dass Cisplatin mehr Remissionen machte; damals lag die Remissionsrate bei 30 % mit Cisplatin und bei 24 % mit Carboplatin. Bei der Überlebenszeit gab es keinen Unterschied. Da kam ein bisschen die Rückmeldung an uns: Cisplatin ist ein bisschen besser als Carboplatin.

- Aber verglichen mit den heutigen Daten waren die Remissionsraten niedrig. Das ist später wiederholt worden.

Die Schlussfolgerung heute ist: Wenn wir als Partner eines der neuen Medikamente nehmen - Pemetrexed und nicht mehr die alten Cisplatin-Medikamente -, dann sind die Daten komplett identisch. Unabhängig von Zulassungen - die Kassen machen das aber mit - stellen wir uns die Frage: Hat Cisplatin oder Carboplatin mehr Nebenwirkungen bei den Patienten? Und wir gucken nicht grundsätzlich - da ist Ihre Beobachtung genau richtig - nach der Komorbidität an sich, sondern nach der einzelnen Komorbidität.

Das große Problem mit Carboplatin ist die febrile Neutropenie mit schweren Infektionen, was auch hier in der Studie zu Tage trat, was Fälle betraf, in denen es schwere Komplikationen unter Carboplatin gab. Also Patienten, bei denen eine schwere Infektion zu befürchten ist und die vielleicht schon eine Geschichte haben - schwere chronische Lungenerkrankung, Risiko für Pneumonie -, würden wir Cisplatin geben. Der Betreffende kann als schwere Komorbidität in Ihrer Statistik aufgetaucht sein, und wir würden ihm Cisplatin geben, was erst einmal kontraintuitiv erscheint, aber aus meiner Sicht hat dann der Arzt genau richtig entschieden: Er hat das genommen, was weniger Neutropenien macht, und setzt den Patienten nicht dem Risiko aus. Dann können aber Patienten da sein, die einen Diabetes mellitus mit einer Neuropathie haben; denen würden wir kein Cisplatin geben. Das ist vielleicht nicht eine sehr schwere Komorbidität, aber eine sehr häufige, gerade bei den Älteren. Patienten, die eine Herzinsuffizienz haben und sehr viel Flüssigkeit brauchen, bekommen auch nicht Cisplatin, auch wenn es keine NYHA-3 oder 4-Herzinsuffizienz ist. Wenn es kein vorgeschädigter Patient ist, würden wir eher Carboplatin geben.

Das heißt, wir gehen im Moment sehr differenziert vor, sagen, es ist medizinisch korrekt, Cisplatin oder Carboplatin einzusetzen, und: Du sollst das geben, was dem Patienten weniger Nebenwirkungen macht. So sind auch unsere Leitlinien zurzeit formuliert, unabhängig von den Arzneimittelrichtlinien. So empfehlen wir das den Ärzten, und da sind wir unter allen Fachgesellschaften auch kongruent.

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

Danke schön. - Bitte schön, Herr Grohé.

**Herr Prof. Grohé (AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft):**

Ich möchte Herrn Wörmanns Anmerkungen ergänzen. Wir leben momentan in der Situation, dass die Patienten mit palliativen Lungenkarzinomen deutlich an Alter zunehmen. Das durchschnittliche Alter ist jetzt Anfang 70, vor zehn Jahren waren es noch 64 Jahre. Wir sehen mehr Komorbiditäten. Wir sehen natürlich auch bei der Subgruppe ALK-translozierten Patienten, dass die Kontrollierbarkeit der Erkrankung nur erzielt werden kann, indem wir die Kombination der verschiedenen therapeutischen Optionen optimal in der Sequenz nutzen.

Ich denke, dass die platinhaltige Dublette der Drittgeneration das adäquate Vergleichskollektiv ist. Aber wir sehen vor allen Dingen - und so sind die Empfehlungen der entsprechenden Fachgesellschaften -, dass die Sequenz, wie man das einsetzt, die zentrale Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten verbessert, und da lautet die Empfehlung der Experten heutzutage: Man startet mit einem entsprechenden spezifischen Medikament, in dem Fall mit einem Medikament, das zielgerichtet arbeitet, um die Lebensqualität der Patienten lange zu erhalten.

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

Danke schön. - Frau Müller, Frau Grell.

**Frau Dr. Müller (KBV):**

Ein großer Teil meiner Fragen zu Cisplatin versus Carboplatin wurde sozusagen schon proaktiv beantwortet. Sie haben erläutert, anhand welcher Kriterien Sie entscheiden, und dass Sie das Risiko vorher ärztlich abschätzen. Sie haben also nicht nur bestimmte Parameter, die man messen kann, sondern schätzen auch einfach das Risiko in dieser ganz bestimmten Konstellation ab, wo unterschiedliche Komponenten dazukommen - wenn ich das richtig verstanden habe, sonst korrigieren Sie mich bitte.

Die zweite Frage haben Sie auch schon kurz angerissen, aber um es noch einmal bestätigt zu bekommen: Der Off-Label-Beschluss, auf den ja bei der Bestimmung der ZVT abgehoben wurde, liegt fast zehn Jahre zurück. Sie haben schon gesagt, dass die Diskussion alt ist, dass sich das inzwischen geändert hat. Können Sie kurz zusammenfassen - Frage an die Fachgesellschaften oder medizinischen Experten -, wie sich in diesen zehn Jahren die Evidenzlage verändert hat? Auf das Cochrane Review wurde schon hingewiesen. Sie haben, Herr Wörmann, gerade gesagt, dass damals aufgrund der Remissionsrate im Gespräch war, dass Cisplatin möglicherweise besser wirkt.

Noch einmal zur Bestätigung: Ist es wirklich so, dass zu diesem Zeitpunkt der Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis so war - nach den Kriterien, die man damals angelegt hat, in den Kombinationen, die man damals betrachten konnte -, dass Cisplatin eher überlegen ist, sodass dieser Algorithmus „Cisplatin ist nicht geeignet, also dann Carboplatin“ nachvollziehbar ist, die Situation jetzt aber eine andere ist. Ich bitte noch einmal um kurze Darstellung, wie sich das in den zehn Jahren verändert hat, denn wir müssen ja damit umgehen.

**Herr Dr. Wörmann (DGHO):**

Der Unterschied damals war, dass es das Pemetrexed als wahrscheinlich hochwirksames neueres Kombinationspräparat nicht gab - damals gab es Gemcitabin, Vinorelbin oder andere Partner - und da - das ist ja eigentlich das Argument, dass Sie als G-BA gar nicht bringen dürften - die Remissionsrate besser, aber nicht PFS und auch nicht overall survival ist. Trotzdem: Unter diesen Patienten sind viele, die schon davon profitieren, kurzfristig eine bessere Remission zu haben. Deswegen war es damals schon relevant, ein Präparat zu haben, das vielleicht schnell in der Remission wirkt - auch wenn man nicht länger lebt -, aber man dann weniger Luftnot und Schmerzen hat. Trotzdem: Das Gesamtniveau der Remissionsraten war deutlich niedriger, als wir es heute mit Pemetrexed haben. Noch dazu herrschte damals eine andere Situation.

Zu Ihrer ersten Frage: Ja, wir setzen uns wirklich heute hin und denken: Eigentlich haben wir zwei wirksame, aber ganz unterschiedliche Platinderivate in der Hand, bei denen wir davon ausgehen, dass sie in etwa dasselbe Ergebnis haben, und das sagen die aktuellen Metaanalysen zusammen mit Pemetrexed. Da setzen wir uns wirklich hin und sagen: Jetzt geht es nicht nach Wirksamkeiten, sondern nach Nebenwirkungen. Da spricht der Patient ein erhebliches Wort mit, sagt zum Beispiel auch, dass Cisplatin deutlich mehr Nebenwirkungen macht, aber anders als Carboplatin wirklich das hohe Risiko der Neutropenien hat, auch mit Sterblichkeit verbunden. Also wird man mit dem Patienten auch diskutieren: Was nimmst du in Kauf? Da

kann etwa 50:50 herauskommen. Ich hätte 40:60 geschätzt, aber 50:50 ist offensichtlich realitätsentsprechend.

**Frau Dr. Grell (MDK Westfalen-Lippe):**

Herr Wörmann, zu Ihren Ausführungen gibt es auch die FRAME-Untersuchungen in europäischen Praxen, und die haben auch gezeigt, dass die Patienten unter Carboplatin eher älter sind, höhere Komorbidität haben, sodass man dann auch ein unterschiedliches overall survival in den beiden Gruppen hat, weil die sich im Baseline trotz gleichen ECOCs unterscheiden, und zwar laut dieser Untersuchung im overall survival von 11,5 zu 9 Monaten. Es ist zwar keine prospektive randomisierte Studie, aber wir fragen uns ja hier: Ist die Wahl des Arztes zwischen Cisplatin und Carboplatin ein Einflussfaktor auf das overall survival und andere Outcome-Parameter? Und nach der FRAME-Untersuchung müsste man eindeutig feststellen, dass das einen Einfluss hat. Wenn man dann die Patienten matcht, sind sie zwar wieder Cis- und Carbo-gleich, aber das war ja hier nicht der Fall; es wurde ja nicht randomisiert. Man hätte das Problem umgehen können, indem man eine Randomisierung macht - Cisplatin und Carboplatin jeweils gegen Crizotinib -, aber hier wurde ja gewählt, und da sehe ich das Problem, dass eine Verzerrung auftreten könnte.

**Herr Dr. Wörmann (DGHO):**

Zum einen glaube ich nicht mehr, dass die FRAME-Daten für Deutschland komplett stimmen. Was Frau Wieseler eben zitiert hat, dass wir durchaus eine höhere Komorbidität bei Cisplatin bekommen, kann ich durchaus nachvollziehen, dass es so ist. Es geht nicht nach Komorbidität an sich, sondern wir gucken uns sehr genau an: Was sind das für Komorbiditäten? Herzinsuffizienz-Patienten sind eher nicht Cisplatin-geeignet, und andere -mit Pneumonie, COPD-Vorgeschichte - vielleicht eher Carboplatin-ungeeignet. Deswegen mag ich nicht in diesen Schubladen denken. Wenn ich die Raten aus dieser Studie richtig verstanden habe, gab es diesen Unterschied zwischen den Armen nicht, was den Carboplatin- und den Cisplatin-Arm angeht.

**Frau Dr. Grell (MDK Westfalen-Lippe):**

Das wissen wir nicht. Zu den Patienten mit COPD und kardiovaskulären Grunderkrankungen, die ja ein schlechteres overall survival haben - eine Korrelation dazu beim Lungenkarzinom -, haben wir keine Baseline-Daten. Die waren in der Studie nicht ausgeschlossen - das ist an und für sich positiv, weil das Real-Life-Daten sind -, aber es gibt keine Baseline-Vergleiche dazu.

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

Herr Leverkus, bitte.

**Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):**

Ich möchte noch darauf hinweisen: Diese Studie ist initiiert worden, bevor AMNOG durchgeführt worden ist. Die Frage nach den einzelnen Komponenten, die man hätte randomisierten können, hat sich nicht gestellt, weil diese Frage damals niemanden interessiert hat.

Wenn wir uns die Daten, die wir jetzt haben, anschauen, entdecken wir bezüglich der Baseline-Faktoren keine Unterschiede. Wir haben einmal versucht, verschiedene Komorbiditäten zu identifizieren, die ein unterschiedliches Verhalten, eine unterschiedliche Zuordnung ermöglichen können. Das haben wir nicht gefunden. Aber wir haben die Befürchtung ernstgenommen

und versucht, die Baseline-Komorbiditäten, die mit der Arzneimittelrichtlinie in Verbindung stehen, nach epidemiologischen Methoden zu matchen und die Cisplatin-Gruppe und die Crizotinib-Gruppe gleichzumachen, die Randverteilung gleichzumachen. Auch hier zeigt sich - wir haben die Lebensqualitätsanalysen noch einmal betrachtet -, dass es irgendwo zu dem gleichen Ergebnis führt. Von daher ist da irgendein Bias unwahrscheinlich, ist im Prinzip nicht zu sehen.

Auch wenn wir uns die Einzelvergleiche Carboplatin gegen Cisplatin ansehen, stellen wir den gleichen Effekt fest. Wenn Sie sich die Konfidenzen ansehen, stellen Sie fest, dass die bis auf ein oder zwei Ausnahmen im Prinzip gleich sind. Das bedeutet entweder, die Gruppen sind halt gleich; ich kann es so nehmen wie im randomisierten Vergleich - Punkt 1. Oder - Punkt 2 - es führt zu dem gleichen Behandlungsergebnis.

**Frau Dr. Grell (MDK Westfalen-Lippe):**

Aber Tatsache ist, dass es nicht randomisiert ist, sondern dass Sie „von rückwärts“ ausgehen. Sie gucken, ob die Ergebnisse gleich sind, und wenn die Ergebnisse gleich sind, sagen Sie: Das sind gleiche Gruppen. - Das ist aber natürlich nicht das, was wir prospektiv eigentlich machen wollen.

Aber ich wollte zu etwas anderem kommen. Herr Wörmann, Sie hatten Pemetrexed angesprochen. Hier ist ja Pemetrexed nicht als maintenance gegeben worden. Wie sehen Sie das?

**Herr Dr. Wörmann (DGHO):**

Da streiten wir uns. Wir haben uns in unserer Leitlinie zurückhaltend ausgedrückt. Wir wissen, dass es Daten zu Pemetrexed gibt, die einen leichten Vorteil auch im progressionsfreien Überleben belegen. Wir wissen aber auch, dass außer Ärzten die meisten Patienten nicht gern im Krankenhaus oder in der Praxis sind. Also wir tun uns schwer, Pemetrexed schon als Standard zu akzeptieren, und würden nicht erwarten, dass das standardmäßig gegeben werden muss. Das entspricht auch der Real-Life-Versorgung.

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

Ja. - Nun erhält Frau Müller das Wort, dann Herrn Rasch.

**Frau Dr. Müller (KBV):**

Ich wollte zu einem anderen Punkt sprechen, und zwar zur Pro-Value-Population. - Gibt es noch Fragen zu der vorigen Thematik? Dann würde ich das zurückstellen, damit wir nicht hin- und herspringen.

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

Dann würde ich zunächst Herrn Rasch das Wort geben, der sich zu dem Thema gemeldet hatte. Bitte, Herr Rasch. Dann erhält Frau Wieseler das Wort.

**Herr Dr. Rasch (Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.):**

Vielleicht gehen meine Anmerkungen sogar in dieselbe Richtung wie Ihre, Frau Müller.

Die Problematik, dass in einer randomisiert kontrollierten Studie im Kontrollarm in einer Teilpopulation rein formal die Vergleichstherapie nicht ganz zulassungskonform oder hier besser

gesagt nicht ganz im Sinne der Off-Label-Richtlinie umgesetzt wurde, haben wir nicht zum ersten Mal; das hat es auch früher schon gegeben. Das macht die Analyse schwierig, weil sich ein bereinigter randomisierter Vergleich eben schwierig gestaltet oder besser gesagt: nicht gestaltet. Nichtsdestotrotz hat es hier durchaus schon Fälle gegeben, wo auch das IQWiG und auch der G-BA dann die gesamte Studie zur Analyse herangezogen haben, mit dem Verweis, dass die Ergebnisse der korrekt umgesetzten Teilpopulation und der Gesamtpopulation sich eben nicht unterscheiden und deswegen die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die korrekt umgesetzte zu übertragen sind, und so sind auch beide Ergebnisse entsprechend zu übertragen. Der Hersteller hat das ja auch im Dossier untersucht. Das IQWiG hat sich das nicht angeschaut. Wir wissen nicht, warum. Es wäre ohnehin interessant zu erfahren, warum man je nach Verfahren unterschiedliche Methoden anwendet. Aber unabhängig davon sehen wir angesichts der Ausführungen des Herstellers durchaus die Situation als gegeben, dass die gesamte Studie heranzuziehen wäre.

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

Danke für diese Anmerkung. - Frau Wieseler, jetzt Ihre Fragen.

**Frau Dr. Wieseler (IQWiG):**

Ich kann Herrn Rasch bezüglich seiner Frage weiterhelfen, warum wir dieses sogenannte faktorielle Modell nicht betrachtet haben. Das ist übrigens ein Begriff, den wir in der biometrischen Literatur nicht gefunden haben. Der Hersteller hat die Daten zu dieser Auswertung nicht in Modul 4, sondern lediglich in Modul 5 vorgelegt, und da die AM-NutzenV verlangt, dass alle Daten, die in die Bewertung eingehen, auch zur Veröffentlichung in Modul 4 präsentiert werden, haben wir es für sachgerecht gehalten, das nicht anzuschauen.

Darüber hinaus haben wir, wie ich schon ausgeführt habe, unsere Zweifel an dieser Auswertung, weil es sich um nicht randomisierte Vergleiche handelt. Da kann ich auch gleich zu dem Punkt kommen: Was ist der Unterschied in dieser Situation im Vergleich zu den Situationen, die Sie beschrieben haben, Herr Rasch, wo wir durchaus Studien herangezogen haben, wenn auch Teile der Komparator-Gruppe nicht gemäß der Zulassung waren?

Zum einen haben wir da eine Grenze, wo wir sagen: Das sind jetzt nicht so viele Patienten, dass dieses Ergebnis komplett infrage zu stellen ist, die wir bei 20 % anlegen. In dieser Studie - das wurde schon diskutiert - ist die Hälfte der Patienten nicht mit Carboplatin gemäß dieser Vorgaben der ZVT des G-BA behandelt worden. Wir können auch nicht untersuchen, ob das einen Einfluss hat, weil uns eben keine randomisierten Vergleiche vorliegen. Das, was wir hier sehen, alle Vergleiche, die in diesem sogenannten faktoriellen Modell vorgestellt werden, sind nicht randomisierte Vergleiche, und es ist aus meiner Sicht unklar, ob bei einem randomisierten Vergleich das Gleiche herauskäme.

Herr Leverkus, es gibt durchaus schon einige Effekte, wo Sie Unterschiede zwischen Carboplatin und Cisplatin haben, also was die Signifikanz angeht oder wo auch die Effektschätzer auf unterschiedlichen Seiten des Nulleffekts liegen. Ich will das nicht überbewerten, weil ich nicht genau weiß, wie die wahren Effekte von Carboplatin und Cisplatin sind, da dieser Vergleich nicht randomisiert ist.

Sie haben eben Ihre Sensitivitätsanalysen angesprochen, mit denen Sie versucht haben, einen Einfluss der Faktoren zu prüfen. Dabei hat sich immer wieder herausgestellt, dass das Studienzentrum einen großen Einfluss hat. Aus der Stellungnahme ist auch klar geworden,

dass es eine Reihe von Studienzentren gab, in denen ausschließlich Carboplatin eingesetzt wurde, insbesondere in den USA. Deshalb meine Frage: Haben Sie die Effektmodifikation durch Zentrum untersucht bzw. haben Sie eine Analyse gemacht, in der Sie diese Zentren, in denen ausschließlich Carboplatin eingesetzt wurde, herausgenommen haben? Dann hätten Sie gegebenenfalls einen randomisierten Vergleich versus Cisplatin in den verbleibenden Zentren.

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

Herr Leverkus, bitte.

**Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):**

Zum einen möchte ich darauf hinweisen: Wir haben ja ein Anschreiben bekommen, dass, wenn wir nicht widersprechen, bewertungsrelevante Teile aus dem Modul 5 übernommen werden. Wir haben auf dieses Schreiben geantwortet, dass wir nicht nur nicht widersprechen, sondern auffordern, dass Sie, wenn irgendetwas bewertungsrelevant ist, das gern ins Modul 4 nehmen sollen. - Punkt 1.

Punkt 2, faktorielles Modell: Wir haben in den Modellen, die wir gerechnet haben, die einzelnen Gruppen betrachtet. Das ist im Prinzip nichts Verwerfliches; man lernt im 2. Semester Statistik, wie solche Modelle aufgebaut sind. Das ist also nichts Exotisches, sondern etwas ganz Normales.

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

Wobei zwischen „verwerflich“ und „exotisch“ ein Unterschied ist; da sind wir uns einig. Dass Sie uns nichts Verwerfliches vorlegen, haben wir unterstellt. Exotisch kommt schon öfter vor. - Bitte schön.

**Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):**

Exotisch ist es auch nicht, es ist etwas ganz Normales. Man hat diese eine Gruppe. Diese randomisierte Gruppe hat man getrennt betrachtet nach den einzelnen Komponenten und dann die Effekte dafür betrachtet. Vollkommen richtig, Frau Wieseler, es gibt einige Effektschätzer, wo der Effekt auf der einen Seite liegt. Jetzt muss man sich sicherlich noch einmal im Detail genau angucken, was das bedeutet, wie das zu werten, wie das zu interpretieren ist. Bei der Großzahl der Effektschätzer finden wir, dass die im Prinzip nicht in die gleiche Richtung gehen: PFS, Lebensqualität - das geht im Prinzip alles in die gleiche Richtung. Dann ist natürlich klar: Das ist ein nicht randomisierter Vergleich. Aber wenn es so wäre, dass der Arzt letztlich die Entscheidung darüber trifft, was in der Behandlung passiert - nehmen einmal an, das wäre jetzt eine Titrationsstudie -, wäre ich voll bei Ihnen und würde sagen: Gut, wenn der Arzt aufgrund der Behandlungsergebnisse seine Behandlung noch einmal umswitcht, ist es nicht auszuwerten. Aber wir reden hier ja im Prinzip um Baseline-Sachen, über Baseline-Kriterien, nach denen entschieden wird. Die gesamten Subgruppen-Analysen, die wir durchführen, sind ja, wenn keine stratifizierte Randomisierung in der Subgruppe stattgefunden hat, in der Subgruppe auch so ein Merkmal, weil es im Prinzip nicht randomisiert ist.

Wir haben uns angeschaut, welche Kriterien eine Rolle spielen. Dann haben wir alle möglichen Kriterien - Morbiditätskriterien, die uns vorher bekannt waren - noch einmal zu adjustieren versucht und haben dann auch keine Unterschiede gefunden. Wenn es unterschiedliche Effekte gibt, ist auch festzustellen, wie groß sie letztlich sein müssen. Wir sehen, wenn wir uns die

Daten anschauen: Pemetrexed versus Crizotinib versus die Einzelkomponenten - liegt in der gleichen Richtung, die Einzelkomponenten sind sehr ähnlich. Da wüsste ich auch nicht, woher die Effekte kommen sollten, Frau Wieseler. Die Komorbidität haben wir untersucht. Wir haben die Effektmodifikation. Alter ist als Subgruppeneffekt untersucht worden. Wenn das ein Effekt wäre, wäre das hier auch angeschlagen.

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

Frau Müller, eine Nachfrage?

**Frau Dr. Müller (KBV):**

Ich wollte eigentlich weitergehen, habe aber auch eine Nachfrage, wenn ich darf.

Wir haben schon kurz gehört: Der Cochrane Review zeigt eine Gleichwertigkeit bezüglich des Gesamtüberlebens. Das ist eigentlich das Entscheidende. Alles Weitere - Endpunkte usw. -, da frage ich einmal, wie Sie das sehen. Da würde man, wenn man patientenindividuell anfängt bei Vorerkrankungen, bei Präferenzen, bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko für Infektionen haben, natürlich erwarten, dass es da Unterschiede in den Gruppen gibt. Ich frage einmal, wie Sie das sehen. Das Entscheidende wäre eine Wirksamkeit, die vergleichbar ist. Sie haben jetzt darzustellen versucht, dass es insgesamt - sozusagen in allen Bereichen - vergleichbar wäre. Aber das ist ja vielleicht gar nicht das Relevante. Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

**Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):**

Wir haben die Komorbiditäten nach MedRA kodiert untersucht, haben sie verglichen. Wir konnten im Prinzip keine Unterschiede feststellen. Wir haben es so gemacht, dass wir die Komorbidität-Verteilung der Cisplatin-Gruppe in die Crizotinib-Gruppe mit hineingenommen haben, dass sie also von den Randverteilungen der Komorbiditäten nach MedRA kodiert ähnlich sind, und haben dann diese Analyse noch einmal fahren lassen. Hier kommen wir zu dem gleichen Ergebnis, als wenn wir das nicht täten. Von daher gehen wir davon aus, dass das keinen Einfluss auf die Effektschätzer hat.

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

Frau Müller, eine Nachfrage?

**Frau Dr. Müller (KBV):**

Keine richtige Nachfrage; ich wollte nur zum Ausdruck bringen, dass das overall survival das Entscheidende ist. Wir hatten es jetzt so verstanden, dass eine individuelle Entscheidung getroffen wird, und dann gibt es möglicherweise Unterschiede. Vielleicht lässt sich das über Komorbiditäten erfassen, vielleicht auch nicht systematisch. Es gibt sicherlich auch andere Gründe, aus denen Patienten davor Bedenken haben.

**Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):**

Inwiefern gehen Sie denn davon aus, dass, wenn Sie zwei unterschiedliche Gruppen haben, das Crizotinib in diesen beiden Gruppen auch unterschiedlich wirkt? Denn selbst, wenn Sie zwei unterschiedliche Gruppen hätten, müsste Crizotinib dort unterschiedlich wirken. Dass der Vergleich nicht stimmt, glaube ich nicht. Die klassischen ECOG-Kriterien und auch Alter-Kriterien werden ja innerhalb der Effektmodifikation untersucht. Wenn da etwas wäre, würde das angezeigt.

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

Wir beenden das Examen. - Frau Grell erhält das Wort.

**Frau Dr. Grell (MDK Westfalen-Lippe):**

Wir fragen uns, ob die Effektgröße eine andere ist. Und man muss ja auch sagen: Natürlich denke ich, dass Prof. Grohé und Prof. Wörmann die Situation für Deutschland festgestellt haben. Aber es war keine nur-deutsche Studie, und deshalb muss man FRAME auch ernst nehmen. Die damalige Off-Label-Expertengruppe hat gesagt, es gibt keine Daten, die Überlegenheit, und keine Daten, die Unterlegenheit zeigen. Und man muss natürlich sagen, es gibt nur eine einzige Studie, die auf Nicht-Unterlegenheit getestet hat. Wir sind ja in einer anderen Situation; hier müsste getestet werden, ob Carboplatin unterlegen ist, und dazu gibt es eine Studie. Die Metaanalyse, die Ihren Leitlinien zugrunde liegt, ist etwas älter. Ich stelle fest, es gibt nur neue Studien, die gegenüber dem Cochrane aufgenommen sind, und da muss man sich sehr fragen, ob die Cisplatin-Dosis eigentlich die adäquate war mit Gemcitabin und mehrere mit Paclitaxel. Zu Pemetrexed gibt es keine einzige Studie, die in den neueren Cochrane eingeschlossen worden wäre. Also habe ich das so verstanden - Sie müssten mich korrigieren, Prof. Grohé und Prof. Wörmann -, dass Sie jetzt eigentlich gesagt haben, wegen des längeren overall survivals in der Kombination mit Pemetrexed gucken Sie gar nicht mehr auf die Remission; das ist für Sie kein relevanter Parameter mehr, sondern nur noch das overall survival.

**Herr Prof. Grohé (AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft):**

Ein ganz wichtiger Kommentar ist ja, dass wir sehen, dass die Wirksamkeit einer platinhaltigen Dublette bei einem Patientengut, was bisher einen Median, eine Überlebenszeit von zwölf Monaten beim Adenokarzinom hatte, in dieser Subgruppe ganz anders ist. Und wir erheben heutzutage standardisiert primär vor Einleitung der ärztlichen Therapie einen Komorbiditätsscore. Davon machen wir abhängig, ob ein Patient Cis- oder Carboplatin bekommt. Aber bei allen Patienten, die vorab getestet werden, würden wir immer so schnell wie möglich eine entsprechende zielgerichtete Therapie einleiten wollen, wenn wir denn wissen, dass der Patient positiv ist, unabhängig von der Kenntnislage, dass Carboplatin, Cisplatin bei den Patienten unterschiedliche Profile bedienen.

**Frau Dr. Grell (MDK Westfalen-Lippe):**

Ich glaube, das war ein Missverständnis. In dem neueren Cochrane - die Dosisfrage blenden wir jetzt einmal aus - gibt es keine neueren Studien gegenüber der älteren Metaanalyse Cisplatin - Pemetrex gegen Carboplatin - Pemetrex, sondern es gibt dort mehrere Studien in der Kombination zu Paclitaxel und Gemcitabin; davon ist ein Teil auch in China gelaufen. Aber die Frage war: Warum gehen Sie nach dieser neuen Metaanalyse jetzt von der Remission weg?

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

Herr Wörmann.

**Herr Dr. Wörmann (DGHO):**

Wir gehen nicht komplett von der Remission weg. Wenn wir über die jetzigen Studien reden, lag die Remissionsrate bei der Chemotherapie bei 45 %. Damals waren es 25 oder 30 % gewesen. Das macht schon einen Unterschied und bedeutet kurzfristig eine Erleichterung für

Patienten. Letztlich geht es um overall survival, wenn wir die Patienten aufklären. Aber die Remissionsrate völlig rauslassen? - Nein. Wir möchten schon noch ein paar Wochen auch eine gute Remission haben.

Ein Nebenkomentar, damit das nicht verloren geht: Es wurde über Subgruppen und Effekte geredet. Es war auch schon einmal ein Vorschlag vonseiten von Pfizer, dass Patienten über 65 einen erheblichen Zusatznutzen haben sollten und die jüngeren den nicht haben sollten. Das finden wir schon eine schwierige, aber diskussionswürdige Subgruppenanalyse.

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

Danke schön. - Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler (IQWiG):**

Ich möchte noch einmal auf meine Frage zu dem Einfluss der Studienzentren und der Tatsache zurückkommen, dass es eine Reihe von Studienzentren gibt, die ausschließlich Carboplatin eingesetzt haben. Also haben Sie Zentreneffekte untersucht. Wäre das nicht eine Möglichkeit, zu einem randomisierten Vergleich zu kommen?

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

Wer macht das? - Herr Wörmann.

**Herr Dr. Wörmann (DGHO):**

Es gab natürlich auch Zentren, die nur Cis gegeben haben. Es gibt zwei Dinge, wie man es denken kann. Einmal kann man eine Mendelsche Randomisierung sehen. Das heißt, die Zentren haben eine gewisse Präferenz für irgendetwas. Es gibt einige in den USA, die immer Cis machen, und andere, die machen immer etwas anderes. Das ist eine Möglichkeit. Das Problem ist dabei, dass die Anzahl der Patienten relativ gering ist, die dann in dieser Analyse nur bleiben würden.

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

Das verstehe ich nicht. Frau Wieseler, verstehen Sie es?

**Frau Dr. Wieseler (IQWiG):**

So gering ist die, glaube ich, nicht. Es ist richtig, dass Sie sagen: Es gibt auch Zentren, die ausschließlich Cis eingesetzt haben. Das wären dann für uns die, die entsprechend ihrer Einschlusskriterien den Vorgaben der ZVT des G-BA entsprächen. Das wäre also auch eine Auswertungsoption für einen randomisierten Vergleich. Sie schreiben hier: In der Komparatorgruppe sind das 74 Patienten. - Das ist nicht so wenig, insbesondere, wenn Sie von großen Effekten ausgehen. Da wüssten wir gern halt, dass das, was wir da sehen, nicht durch irgendetwas, was wir nicht verstehen, verzerrt ist. Da würde einfach der generelle Vorteil der Randomisierung greifen. Ich weiß nicht, ob in der Studie Zentrum als Faktor untersucht wurde.

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

Herr Leverkus erklärt jetzt ohne Mikrofon, dass es nicht untersucht wurde.

**Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):**

Da wurde halt nicht gemacht. Es gibt auch viele dieser kleinen Zentren. Aber das ist sicher eine Anregung, die wir mit nach Hause nehmen und uns noch einmal anschauen. Wir würden Ihnen das gegebenenfalls noch einmal zukommen lassen.

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

Frau Müller.

**Frau Dr. Müller (KBV):**

Ich habe eine Frage dazu unter der Annahme, dass praktisch alle Patienten, die in der Studie waren, aufgrund der Einschlusskriterien nicht für Carboplatin infrage gekommen wären; das ist ja sozusagen das Konstrukt, das dahintersteht. Wenn Crizotinib in der first-line eingesetzt wird - lautet meine Frage an die Fachgesellschaften -, was ersetzt es dann? Ersetzt es nur Cisplatin, oder ersetzt es Cis- und Carboplatin, denn das ist ja eigentlich das, was wir noch wissen wollen, wenn es dann eingesetzt wird.

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

Herr Wörmann.

**Herr Dr. Wörmann (DGHO):**

Es darf nicht aus den Augen verloren werden: Wir reden hier über 75 % Remissionsrate. Das ist unglaublich. Wir hätten vor über zehn Jahren nicht gedacht, dass so etwas möglich ist. Beim Lungenkarzinom ist das nicht einmal in Einzelfällen beobachtet worden. Also es ersetzt die Chemotherapie. Wir fangen mit Crizotinib ab. Wir machen zurzeit Ceritinib second-line, wenn Resistenzen auftauchen. Im Durchschnitt nach einem bis anderthalb Jahren gibt es Resistenzen; inzwischen wissen wir relativ gut, welche Resistenzen. Sie werden sich in absehbarer Zeit mit einem Nachfolger beschäftigen müssen: Alectinib - das ist bereits in Japan zugelassen und scheint eine extrem hohe Affinität zu haben. Beide haben den großen Vorteil, dass sie Hirnmetastasen entdecken. Da haben wir jetzt gelernt, dass die Patienten mit einem ALK-positiven Lungenkarzinom, die so lange leben, ein hohes Risiko für Hirnmetastasen haben. Das hätten sie wahrscheinlich immer schon gehabt, aber sie haben nicht so lange gelebt, um das zu erleben. Also: Es ersetzt die komplette Chemotherapie.

Ich muss auch deutlich sagen: Wenn wir eine Studie hätten, die nur gegen Carboplatin getestet hätte, hätte ich mir fast Sorgen gemacht, dass Crizotinib nicht ganz so gut ausgesehen hätte, und zwar wahrscheinlich die Überlebensrate betreffend. Aber man hätte deutlich weniger Unterschied in der Lebensqualität, weil Cisplatin schlechter verträglich ist. Also wahrscheinlich hätten Sie in einer reinen Cisplatin-Studie einen erheblichen Zusatznutzen zuerkennen müssen, weil die Lebensqualität so dramatisch besser ist. Bei Carboplatin hätte das nicht so ausgesehen. Aber das ist eine Botschaft - Herr Grohé hat das eben so höflich gesagt -, die wir gar nicht rüberkommen lassen wollen, dass Carboplatin und Pemetrexed eine Alternative sind. Bei den exzellenten Remissions- und Überlebensraten ist für uns in allen Leitlinien jetzt klar: Es geht mit Crizotinib los, dann kommt Ceritinib und third-line ist die Chemotherapie-Möglichkeit.

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

Bitte schön, Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler (IQWiG):**

Herr Wörmann, direkt dazu: Wenn wir auf diese Analysen schauen, sehen wir tatsächlich genau das. Wir sehen schon Unterschiede in diesen nicht randomisierten Vergleichen, was Carboplatin und Cisplatin angeht, was die einzelne Lebensqualitätsparameter und unerwünschte Ereignisse angeht. Und das ist für uns das Problem, denn wir wollen ja nicht nur eine Ja-oder-Nein-Entscheidung treffen, sondern wollen auch das Ausmaß dieses Zusatznutzens beschreiben. Deshalb ist für uns diese Mischung, die wir dann sehr schwer interpretieren können, einfach ein Problem.

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

Herr Wörmann, dann Frau Grell.

**Herr Dr. Wörmann (DGHO):**

In diesem Fall sind wir ein bisschen anders gepolt. Wir freuen uns, dass eine Reallife-Studie, also eine relativ nah an der Realität angesiedelte Studie stattgefunden hat, wo Cis- und Carboplatin eingesetzt wurden. Rhetorisch kann ich das verstehen: Klinisch finden wir das eine angenehme Studie, weil wir damit für Empfehlungen gut umgehen können.

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

Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell (MDK Westfalen-Lippe):**

Ich habe noch eine Frage zu den Crossover-Patienten. Das wurde auch im Stellungnahmeverfahren thematisiert, und ich habe das auch nicht verstanden. Es sind 109 Patienten zu Crizotinib übergewechselt. Wenn man sich den Flowchart auf Seite 25 des EPAs aufguckt, stellt man fest, dass aber nur 25 im Platinarm einen Progress aufweisen. Ich würde also erwarten, dass 25 überwechseln. Sie stellen den Abbruch aus der Studie dar, aber nicht den Abbruch der Therapie. Irgendwie passen die Zahlen überhaupt nicht zusammen, weder Ihre mit dem Studienabbruch - das ist ja etwas ganz anderes, es geht ja um den Abbruch der Therapie. Warum wechseln also bei so wenig Progress und Relapse so viele aus dem Platin-Arm in den Crizotinib-Arm?

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

Wer kann das beantworten?

**Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):**

Das können wir leider nicht beantworten.

**Frau Dr. Grell (MDK Westfalen-Lippe):**

Da ist es doch ganz wichtig, dass wir die Daten auch bezüglich overall survival ausgewertet bekommen. Es muss doch einen Grund geben, weshalb die Patienten zu Crizotinib übergewechselt haben. Der Grund ist in der Regel, dass ich einen Progress und Relapse meiner Erkrankung habe. Das sind aber gemäß EPAR im Flowchart ganz wenige Patienten, ist nicht einmal ein Viertel.

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

Herr Wörmann macht einen Erklärungsversuch.

**Herr Dr. Wörmann (DGHO):**

Das ist nicht mein Job. Aber 55 % waren Non-Responder im Chemotherapie-Arm. Die dürften geswitcht haben.

**Frau Dr. Grell (MDK Westfalen-Lippe):**

Also wenn Stable Disease jetzt ein Grund ist zu switchen?

**Herr Dr. Wörmann (DGHO):**

Symptomatisch ja.

**Frau Dr. Grell (MDK Westfalen-Lippe):**

Das ist aber nicht niedergelegt.

**Herr Dr. Wörmann (DGHO):**

Gut. Aber dadurch ist die Zahl viel höher. 55 % hatten nicht angesprochen.

**Frau Dr. Grell (MDK Westfalen-Lippe):**

Sie haben aber die Frage gestellt, Herr Wörmann, als DGHO auch. Ihnen ist das auch aufgefallen, dass die Zahlen nicht dargestellt sind?

**Herr Dr. Wörmann (DGHO):**

Ja, gut. Es ist auch nicht meine Aufgabe. - Aber die Gruppe ist größer als die derer, die nur Progress haben, weil die anderen mit hineingerechnet werden.

**Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):**

Der Flowchart war für uns auch nicht nachvollziehbar.

**Frau Dr. Grell (MDK Westfalen-Lippe):**

Das müssen wir im Nachgang klären.

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

Frau Müller zur Überbrückung. In der Zwischenzeit haben wir das Chart angeguckt.

**Frau Dr. Müller (KBV):**

Ich möchte eine Frage stellen, die ich vorhin schon angesprochen hatte. Das ist auch wichtig: Wir haben im Zusammenhang mit dem gerade diskutierten hohen Crossover-Anteil von 70 % keinen overall survival. Ein Vorteil konnte nicht gezeigt werden, weil fast alle Patienten Crizotinib bekommen. Wir haben PFS-Vorteil, und wir haben - dazu habe ich eine Frage - einen Morbiditäts- und Lebensqualitätsvorteil, ich sage es einmal vorsichtig, weil es ja noch nicht bewertet ist. Wir haben eigentlich keine bewerteten Daten. Da ist meine Frage an den pU noch einmal zu dieser Pro-Evalue-Population: Sie haben ja eine Population zur Bewertung der Lebensqualitätsdaten und auch der Morbiditätsdaten herangezogen, wobei Sie nicht alle Patienten genommen haben, die randomisiert sind, sondern alle, die einen Baseline-Wert zu dem entsprechenden Parameter haben und mindestens eine weitere Beurteilung hatten. Das ist

ein Vorgehen, das ich in dieser Art und Weise nicht kenne. Warum haben Sie dieses Vorgehen gewählt? Wir hatten vorher ein Worst-case-Szenario genommen, bei dem wir zum Beispiel davon ausgehen, dass diese Patienten keine Vorteile bei der Lebensqualität haben. Die Daten werden für uns wichtig werden. Deshalb wäre es gut, wenn das noch einmal klargestellt würde.

Sagen Sie uns bitte auch zu Folgendem noch etwas. Ich habe es nachgerechnet. Die Zahlen sind ja nicht so sehr unterschiedlich. Ich glaube, in dem einen Arm sind es acht Patienten weniger als die FAS, und in dem anderen sind es sechs Patienten, also im Chemotherapie-Arm acht und im Crizotinib-Arm sechs. Könnten Sie dazu noch etwas sagen, damit man eine Vorstellung hat, um welche Größenordnung es sich hier handelt?

**Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):**

Diese Vorgehensweise, dass man pro Evaluable ein Kollektiv bildet, ist normal; das finden Sie in vielen Protokollen. Ich denke, das ist auch in Lehrbüchern wie von Fairclough beschrieben. Man möchte im Prinzip keine Baseline-Ersetzung machen, aber zumindest einwilligende Behandlung haben. Das ist eigentlich eine vernünftige Strategie, wie man mit Patient-reported Outcomes umgeht.

Die andere Frage war, wie viele Patienten da herausfallen, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller (KBV):**

Ich habe ausgerechnet, dass dieses Kriterien für sechs Patienten in Crizotinib- und acht Patienten Chemotherapie-Arm nicht erfüllt war: Baseline und weitere Untersuchungen. - Bloß, damit man eine Vorstellung hat, wie stark sich das verändert. Es könnte ja Gründe geben, dass bestimmte Patienten Lebensqualitätsbögen nicht ausfüllen; das muss man ja sagen. Deshalb frage ich so genau nach.

**Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):**

Wir schauen gerade nach. - Wie gesagt, wird man das auch bei anderen klinischen Studien sehen. Wo Patient-reported Outcomes gemessen worden ist, ist das durchaus eine gängige Vorgehensweise. Und häufig ist das Problem ja, dass schon kein Baseline ausgefüllt wird, und Baseline hat im Prinzip nichts mit der Behandlung zu tun. Wenn Sie IC ...9 nachlesen, stellen Sie fest, dass Ausfälle, die an der Baseline passieren, als unkritisch gesehen werden.

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

Frau Glastetter zu der Frage von eben.

**Frau Dr. Glastetter (Pfizer Pharma GmbH):**

Ich möchte kurz auf die Frage von Frau Dr. Grell in Bezug auf das Switching und die Patienten, die einen Relapse unter Platin-Kombinationstherapie hatten, eingehen. Die Therapie wird ja in sechs Zyklen gegeben. Die 25 Patienten, die wir hier sehen, haben bereits innerhalb dieses Intervalls eine Progression oder einen Relapse gehabt, während die verbliebenen zusätzlichen Patienten, die dann ein Switching zu Crizotinib machen konnten, dieses dann gemacht haben, nachdem sie eine Progression hatten - aber nicht unter der Therapie, die ja nach sechs Zyklen beendet war. So würde ich mir das erklären.

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

Frau Müller?

**Frau Dr. Müller (KBV):**

Das heißt, die haben alle zu irgendeinem Zeitpunkt einen Progress gehabt?

**Frau Dr. Glastetter (Pfizer Pharma GmbH):**

Die meisten, ja.

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

Nein, nicht die meisten. Frau Müller hat gefragt: Alle?

**Frau Dr. Müller (KBV):**

So habe ich Sie jetzt verstanden. Zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

**Frau Dr. Glastetter (Pfizer Pharma GmbH):**

Also alle Patienten, die dann zu Crizotinib switchen konnten, hatten einen Progress - zu irgendeinem Zeitpunkt.

**Frau Dr. Müller (KBV):**

Danke.

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

Also alle. - Zur zweiten Frage Frau Gillhaus bitte.

**Frau Gillhaus (Pfizer Pharma GmbH):**

Frau Müller, Sie hatten zweitens gefragt, wie viele Patienten in der crowd evaluable population waren. Das waren im Crizotinib-Arm 166 Patienten und im Chemotherapie-Arm 163 Patienten. Der Unterschied zu den Patienten, die quasi in die Studie randomisiert waren, waren sechs Patienten im Crizotinib-Arm und acht Patienten im Chemotherapie-Arm.

**Frau Dr. Müller (KBV):**

Also kein großer Unterschied. Das war die Frage.

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

Okay. - Weitere Fragen? Anregungen? - Herr Nell, bitte.

**Herr Dr. Nell (GKV-Spitzenverband):**

Ich hätte noch die Frage, ob es zu den Patienten mit Adenokarzinomhistologie neue Erkenntnisse gibt. Meines Wissens waren das in der vorliegenden Studie relativ wenige. Aber vielleicht haben Sie noch Erkenntnisse aus anderen Studien.

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

Wer kann dazu etwas sagen? Frau Glastetter.

**Frau Dr. Glastetter (Pfizer Pharma GmbH):**

Ich glaube, in die Second-line-Studie PROFILE 1007 und in die Studie PROFILE 1005 konnten auch Patienten mit Plattenkapitelkarzinom eingeschlossen werden. Ich habe die Daten jetzt nicht exakt, also nageln Sie mich nicht darauf fest. Aber etwa 30 bis 40 Patienten - die finale Effektivitätsanalyse aus dieser großen einarmigen Studie liegt noch nicht vor - konnten Crizotinib auch bei Vorliegen eines Plattenkapitelkarzinoms bekommen und hatten dort auch im Verhältnis hohe Ansprechraten. Die Zahlen, die ich im Kopf habe, liegen bei über 30 %. Das ist geringer als bei der Kohorte mit Adenokarzinom, aber auch deutlich höher als das, was Sie mit der klassischen Chemotherapie erreichen würden.

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

Ist das okay, Herr Nell?

**Herr Dr. Nell (GKV-Spitzenverband):**

Ja.

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

Okay. - Herr Köhler.

**Herr Dr. Köhler (Patientenvertreter):**

Inwieweit haben Sie die teilweise sehr häufigen schweren Nebenwirkungen unter Crizotinib weiterverfolgt, was die Lebensqualität betrifft?

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

Frau Glastetter.

**Frau Dr. Glastetter (Pfizer Pharma GmbH):**

Möchten Sie die teilweise schweren Nebenwirkungen, die Sie ansprechen, konkretisieren? Die Lebensqualitätserhebung erfolgt ja standardisiert mittels eines validierten EORTC-Fragebogens. Dort ist ein Großteil der Nebenwirkungen auch dokumentiert, von den bei Crizotinib häufig auftretenden Nebenwirkungen zum Beispiel Diarrhöe. Das äußert sich dann auch in einem geringeren Nutzen für Crizotinib. Das ist auch das einzige Modul, für das Crizotinib schlechter ist. Dann haben wir auch noch die zeitbezogenen Analysen in Bezug auf die unerwünschten Nebenwirkungen präsentiert, wo wir überwiegend positive, teilweise aber auch negative Effekte für das Medikament sehen.

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

Herr Nell?

**Herr Dr. Nell (GKV-Spitzenverband):**

Vielleicht noch anschließend, was Herr Köhler auch gerade gefragt hat: Bei den unerwünschten Ereignissen fand ich die Aussagen zum Stadium 5-UEs bei Crizotinib bemerkenswert. Könnten Sie dazu etwas sagen?

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

Wer macht das? - Frau Glastetter.

**Frau Dr. Glastetter (Pfizer Pharma GmbH):**

Ja, Grad-5-UEs sind leider Todesfälle. Das hängt mit der kontinuierlichen Crizotinib-Therapie zusammen, die ja wesentlich länger läuft als die Induktionstherapie, nämlich 18 versus knapp 50 Wochen. Die Grad-5-UEs, die dort berichtet werden, sind fast ausschließlich Todesfälle wegen Tumorprogression, also Progression der Grunderkrankung.

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

Herr Nell, das ist logisch, ist nachvollziehbar. - Danke. Weitere Fragen? - Herr Nell noch einmal.

**Herr Dr. Nell (GKV-Spitzenverband):**

Eine Frage zu den Patientenzahlen. In den vier Schritten zur Ermittlung der Patientenzahlen haben Sie in den ersten beiden Schritten jeweils den höheren Wert genommen und damit dann weitergerechnet. Im letzten Schritt, also bei der Ermittlung der Patienten mit ECOG-Status kleiner 3, haben Sie den niedrigsten Wert herangezogen. Das IQWiG hat das auch in seiner Nutzenbewertung bemängelt und macht sozusagen eine Spanne auf. Vielleicht können Sie mir sagen, warum Sie so verfahren sind.

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

Patientenzahlen - Frau Gillhaus, bitte.

**Frau Gillhaus (Pfizer Pharma GmbH):**

Bei der Patientenzahl bezogen auf den ECOG-Status haben wir uns entschieden, die Zahl zu nehmen, die wir im Dossier verwendet haben, da sich auch der G-BA schon einmal bei der Herleitung der Patientenpopulation bei dem Second-Line-Dossier auf diese Quelle berufen hatte, die wir jetzt verwendet haben.

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

Nachfrage, Herr Nell?

**Herr Dr. Nell (GKV-Spitzenverband):**

Ja, eine Nachfrage. Sehen Sie jetzt die Patientenzahlen, die Sie ermittelt haben, als überschätzt an oder nicht - weil Sie ja in den ersten Schritten praktisch immer mit den höheren Werten weitergerechnet haben? Man könnte praktisch auch eine Spanne nehmen und die dann ermitteln. Aber Sie haben ja den höheren Wert genommen. Kann ich dann annehmen, dass die Zahlen jetzt überschätzt sind?

**Frau Gillhaus (Pfizer Pharma GmbH):**

Wenn man den höheren Wert nimmt, kann natürlich eine Überschätzung sein, ja.

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

Okay? - Danke. - Keine weiteren Fragen mehr. Herr Leverkus vielleicht kurz?

**Herr Leverkus (Pfizer Pharma GmbH):**

Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Liebe Anwesende! Wir danken für die offene konstruktive Diskussion und die kritischen Nachfragen. Ich darf noch einmal die Situation zusammenfassen:

Es ist so, dass die Studie die deutsche Versorgungsrealität abbildet. Damit haben wir auch einen Effektschätzer, der verlässlich ist, in unserer Studie. In unserer Gesamtanalyse ist es so, dass man dem halt nicht folgt und im Prinzip sagen wird, dass die Carboplatin-Patienten gar nicht behandelt werden sollten, die in der Studie sind. Wir haben trotzdem einen Zusatznutzen. Wie wir gelernt haben, wird dieser Zusatznutzen in der Studie eher unterschätzt, weil wir in der Studie ja noch Carboplatin haben, wo zumindest bei den unerwünschten Ereignissen der Effekt geschmälert wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie da waren, dafür, dass Sie mit uns diskutiert haben. Wir werden das im Zuge unserer weiteren Beratungen zu gewichten und zu werten haben.

Damit ist diese Anhörung beendet. In fünf Minuten fahren wir mit der nächsten Anhörung fort.  
- Danke schön.

Schluss der Anhörung: 16.05 Uhr

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

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V  
Vorgang: 2014-B-129 Crizotinib

Stand: Februar 2015

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

### Crizotinib

#### zur Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLCs (Erstlinientherapie)

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

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

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

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

*Nicht angezeigt.*

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

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

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

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand: 6. September 2014);

Ausgeschlossene Methoden (§ 4):

Protonentherapie beim inoperablen NSCLC des UICC Stadiums IV

Protonentherapie bei Hirnmetastasen

Protonentherapie bei Lebermetastasen

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 8. Oktober 2014):

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

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche.*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Crizotinib L01XE1 6 XALKORI®	XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).
<b>Chemotherapien:</b>	
Carboplatin L01XA0 2 (generisch)	Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)
Cisplatin L01XA0 1	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. (FI Cisplatin-HAEMATO, 06-2012)

(gene- risch)	
Docetaxel L01CD02 (gene- risch)	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. (FI Docetaxel-ratiopharm®, 05-2013)
Etoposid L01CB01 (gene- risch)	Kombinationstherapie folgender Malignome: Palliative Therapie des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index >80%). (FI Riboposid®, 02-2014)
Gemcitabin L01BC05 (gene- risch)	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden. (FI Gemcitabin Kabi, 05-2013)
Ifosfamid L01AA06 (Holo- xan®)	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren. (FI Holoxan®, 11-2008)
Mitomycin	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...]. (FI Mitomycin 2 medac, 03-2014)

L01DC03 (generisch)	
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. (FI Paclitaxel Hospira, 01-2014)
Pemetrexed L01BA04 (Alimta®)	ALIMTA ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. (FI Alimta®, 11-2012)

Vindesin L01CA03 (Eldesine®)	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV). (Lauer Taxe, 02-2014)
Vinorelbin L01CA04 (generisch)	Vinorelbin ist angezeigt zur Behandlung: des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4). (FI Bendarelbin, 10-2013)
<b>Antikörper</b>	
Bevacizumab L01XC07	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet. (FI Avastin®, 11-2014)

(Avastin®)	
------------	--

Quellen: AMIS-Datenbank, Lauer-Taxe, Fachinformationen

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

Indikation für die Recherche: ..... Fehler! Textmarke nicht definiert.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: ..... Fehler! Textmarke nicht definiert.

Systematische Recherche: ..... Fehler! Textmarke nicht definiert.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: ..... Fehler! Textmarke nicht definiert.

Literatur ..... Fehler! Textmarke nicht definiert.

Anlage 1: Levels of Evidence and Grades of Recommendation, aus: SIGN 2014 . Fehler! Textmarke nicht definiert.

Anlage 2: Summary of Recommendations aus: Azzoli et. al 2010..... Fehler! Textmarke nicht definiert.

### Indikation für die Recherche:

Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC).

### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

- Die Systematischen Reviews sind in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.
- Variationen in den Therapieregimen (z.B. Therapiedauern und zeitliche Abfolgen, Therapiezyklen, Therapiewechsel und ihre Bedingungen, ...) wurden nicht berücksichtigt.

### Systematische Recherche:

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

Die Recherche ergab **618** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische

Quellen vorgenommen. Davon wurden **261** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **42** Quellen, die in die synoptische Evidenzübersicht aufgenommen wurden.

### Abkürzungen

ACCP	American College of Chest Physicians
AE	Unerwünschte Ereignisse (adverse events)
AIOT	Italian Association of Thoracic Oncology
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AM	Arzneimittel
AP	pemetrexed + cisplatin
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
CECOG	Central European Cooperative Oncology Group
CG	clinical guideline
CI	Konfidenzintervall
CIS	Cisplatin
CT	Chemotherapie
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DART	Documentation and Appraisal Review Tool
DCR	disease control rate
DGP	Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
DC	Docetaxel
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)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEF/GFT	Gefitinib
GEM	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GN	gemcitabine + vinorelbine
GoR	Grade of Recommendation
GP	gemcitabine + cisplatin

HR	Hazard ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life)
ILD	interstitial lung disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	keine Angabe
LoE	Level of Evidence
Mat	matuzumab
mut	Mutation
M+	mutation positive (EGFR)
n	number
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
NNT	Number needed to treat
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
PEM	Pemetrexed
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PLAT	Platinhaltige Chemotherapeutika
PS	Performance status
QOL	Quality of life
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko, "risk ratio"
RT	Radiotherapie
SACT	systemic anticancer therapy
SR	Systematisches Review
TKI	Tyrosinkinasaseinhibitor
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Klassifikationssystem)
TOI	Trial outcome index
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
VNB	Vinorelbin
vs.	versus
WHO	World Health Organisation

WT	Wild type
----	-----------

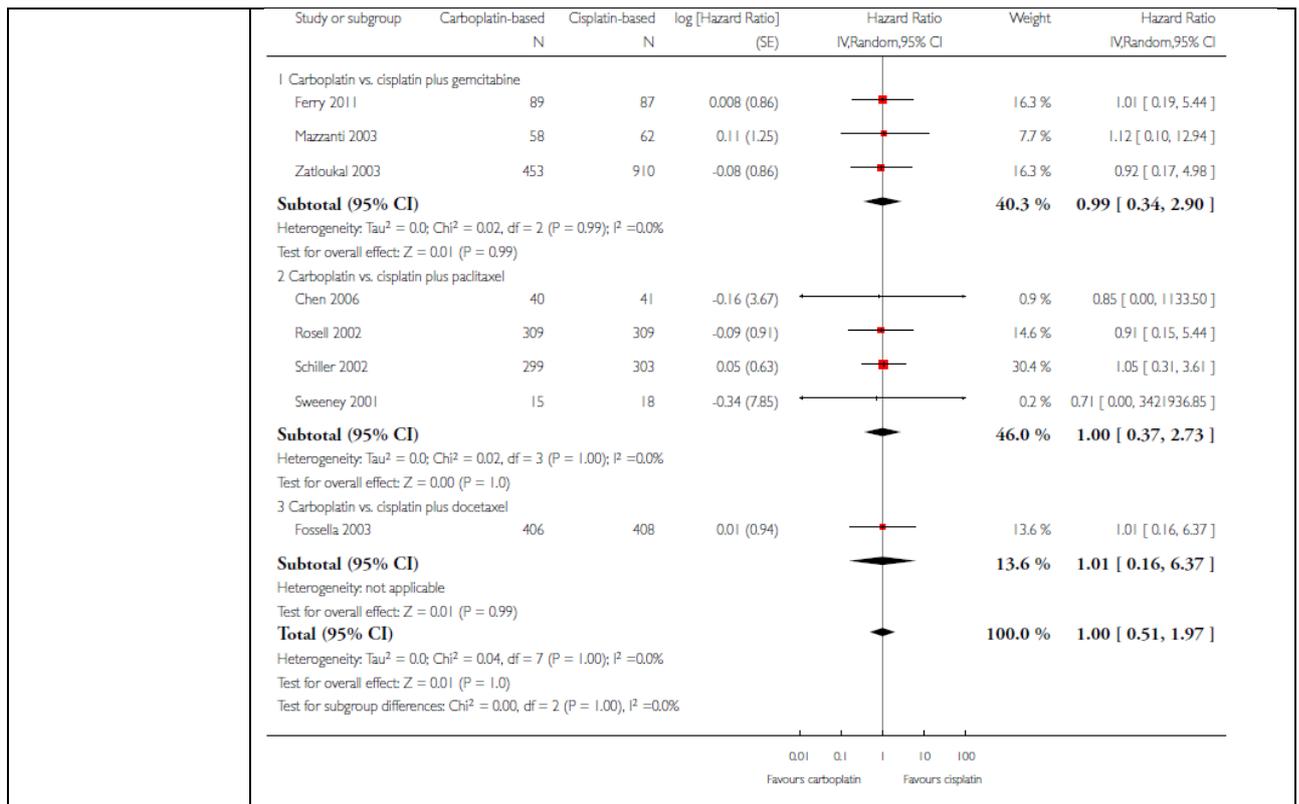
### IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p><b>G-BA, 2014 [1]</b></p> <p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI-Off-Label-Use Teil A Ziffer III. Carboplatinhaltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie, Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers</p>	<p><b>Eckpunkte der Entscheidung</b></p> <p>Die Firma Sun Pharmaceuticals Germany GmbH hat nachträglich zur Beschlussfassung des G-BA vom 21. November 2006 über die Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe Off-Label zu „Carboplatinhaltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie“ die Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs nach § 84 AMG ihrer carboplatinhaltigen Arzneimittel zur Anwendung bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie erklärt.</p> <p>Die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Bezug auf die Wiedergabe der Zustimmungen pharmazeutischer Unternehmer zum Off-Label-Use carboplatinhaltiger Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie dient daher der Veröffentlichung der zustimmenden Erklärung des betroffenen pharmazeutischen Unternehmers Sun Pharmaceuticals Germany GmbH gemäß § 35c Abs. 1 Satz 7 SGB V.</p>
---	--

## Cochrane Reviews

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

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



#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

#### 5. Hinweise durch FB Med:

- Irinotecan nicht zugelassen in Deutschland

## Systematische Reviews

<p><b>Azim HA et al., 2009 [3]</b></p> <p>Third generation triplet cytotoxic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic overview</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>to compare the relative efficacy of third generation <b>triplet therapy</b> with that of standard <b>double therapy</b> in the treatment of advanced NSCLC.</p>
	<p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> treatment-naïve patients with pathologically proven advanced NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b> third generation triplet therapy (vinorelbine, paclitaxel, gemcitabine and docetaxel)</p> <p><b>Komparator:</b> double therapy (platinum and/or third generation cytotoxic drugs)</p> <p><b>Endpunkte:</b> Response, OS, toxicity</p> <p><b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> k.A.</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten</b> (Gesamt): 6 (n=2.117)</p> <p><b>Qualitätserwertung der eingeschlossenen Primärstudien:</b> k.A.</p>

### 3. Ergebnisdarstellung

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

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

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

no statistically significant difference

#### Response (6 trials):

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

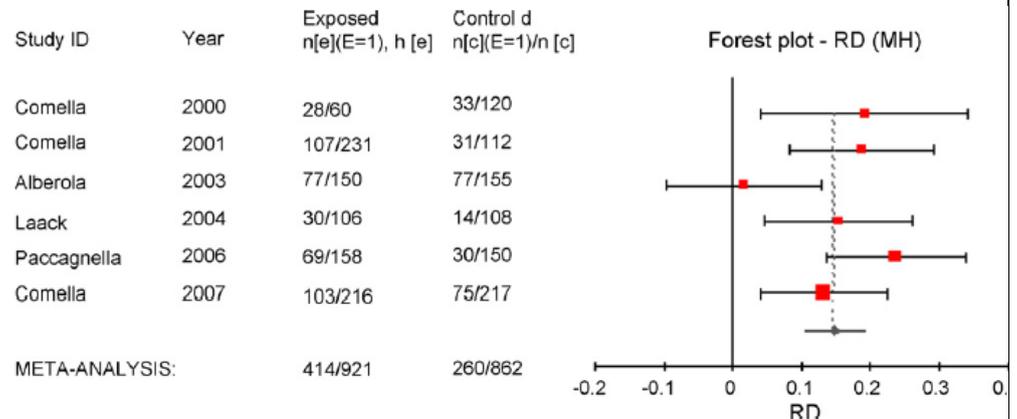


Fig. 2. Response rates.

#### Toxicity:

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

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

Siehe auch Lima et al. (2011) [5]

Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis

### 3. Ergebnisdarstellung

Table 1  
Characteristics of included studies.

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

Abbreviations: CT - chemotherapy; Bev - bevacizumab.

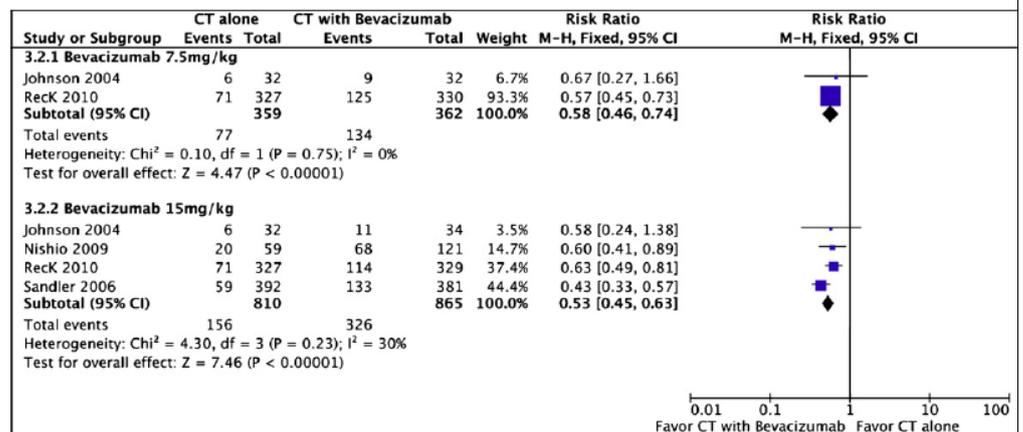
<sup>a</sup> Carboplatin and paclitaxel.  
<sup>b</sup> Gemcitabine and cisplatin.

#### Overall survival:

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

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

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



	<p><b>Fig. 2.</b> comparative effect in objective response rates of CT with Bev versus CT alone. Abbreviations: CT – chemotherapy. Observation: Sandler et al.: only patients with a measurable lesion are assessed</p> <p><b>Toxicity:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• the group receiving CT plus Bev in the dose of 7.5 mg/kg had more patients with neutropenia (fixed effect: RR = 0.79; CI95% = 0.65–0.96; p = 0.02). No differences were seen in the rates of patients with thrombocytopenia (fixed effect: RR = 0.86; CI95% = 0.66–1.12; p = 0.27).</li> <li>• the group receiving CT plus Bev in the dose of 7.5 mg/kg had more patients with hypertension (fixed effect: RR = 0.30; CI95% = 0.13–0.73; p = 0.007) and bleeding events (fixed effect: RR = 0.40; CI95% = 0.16–0.97; p = 0.04).</li> <li>• The group that received CT plus Bev at 15 mg/kg had more neutropenia (fixed effect: RR = 0.77; CI95% = 0.65–0.91; p = 0.002) and febrile neutropenia (fixed effect: RR = 0.44; CI95% = 0.23–0.84; p = 0.01).</li> <li>• the group of patients that receiving CT plus Bev at 15 mg/kg had more patients with: haemoptysis (fixed effect: RR = 0.31; CI95% = 0.10–0.92; p = 0.03), hypertension (fixed effect: RR = 0.14; CI95% = 0.07–0.28; p &lt; 0.00001), proteinuria (fixed effect: RR = 0.05; CI95% = 0.01–0.41; p = 0.005), vomiting (fixed effect: RR = 0.41; CI95% = 0.22–0.77; p = 0.005), rash or desquamation (fixed effect: RR = 0.19; CI95% = 0.04–0.88; p = 0.03), and bleeding events (fixed effect: RR = 0.27; CI95% = 0.13–0.56; p = 0.0004).</li> </ul>
	<p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>The combination of CT plus Bev increased the response rate and progression-free survival of patients with NSCLC. With respect to overall survival its benefit remains uncertain.</p>
<p><b>Chen P et al, 2011 [6]</b></p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>to systematically evaluate <b>EGFR targeted therapies</b> plus chemotherapy for advanced NSCLC</p>

EGFR-targeted therapies combined with chemotherapy for treating advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis

## 2. Methodik

### Population:

adults (aged 18 or older) with advanced NSCLC. Patients previously exposed to EGFR-directed agents or radiotherapy were excluded (alle first-line)

### Intervention:

EGFR targeted therapies plus platinum-based doublet chemotherapy

### Komparator:

platinum-based doublet chemotherapy

### Endpunkt:

OS, PFS, ORR

### Methode:

systematic review and meta-analysis of RCTs

### Suchzeitraum:

up to 2010

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

10 (n = 5 936)

## 3. Ergebnisdarstellung

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

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

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

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

Study ID	HR (95% CI)	% Weight
<b>Small molecule TKIs vs. PBDC</b>		
Ulrich Gatzemeier2007 *	1.06 (0.90, 1.23)	15.92
Roy S. Herbst2005 *	1.00 (0.86, 1.16)	17.35
Tony S.K. Mok2009 *	1.09 (0.70, 1.69)	2.00
Roy S. Herbst2004 &	0.99 (0.82, 1.21)	10.26
Giuseppe Giaccone2004 &	1.10 (0.92, 1.32)	12.17
John V. Heymach2008 #	1.15 (0.75, 1.77)	2.11
Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.944)	1.04 (0.96, 1.13)	59.80
<b>Cetuximab vs. PBDC</b>		
Robert Pirker2009	0.87 (0.76, 1.00)	21.66
Charles A. Butts2007	0.86 (0.55, 1.34)	1.96
R. Rosell2007	0.71 (0.50, 1.10)	2.50
Thomas J. Lynch2010	0.89 (0.75, 1.05)	14.08
Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.780)	0.87 (0.78, 0.96)	40.20

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

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

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

**4. Anmerkungen/Fazit der Autoren**

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

**5. Hinweise durch FB Med:**

- Erlotinib, Gefitinib, nur bei nachgewiesener EGFR-Mutation zugelassen
- Vandetanib, Cetuximab nicht zugelassen in Deutschland

**Cui J, et al. 2013 [7]**  
The Efficacy of Bevacizumab Compared with

**1. Fragestellung**

The extent of the benefit of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small 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.

Other Targeted  
Drugs for  
Patients with  
Advanced  
NSCLC: A  
Meta-Analysis  
from 30  
Randomized  
Controlled  
Clinical Trials

## 2. Methodik

### **Population:**

patients with confirmed stage IIIB, stage IV or recurrent NSCLC based on historical or cytological evidence

### **Intervention:**

bevacizumab (15 mg/kg) with chemotherapy

### **Komparator:**

standard chemotherapy alone, 1. und 2. Linie

### **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

### **1. Linie (chemotherapy-naive 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

**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 <sub>Crude</sub>	95%CI	HR <sub>Adjusted</sub>	95%CI
Chemotherapy-naïve	HR <sub>PFS</sub>	Bev	3	0.753	(0.570, 0.996)	0.847*	(0.687, 1.043)
		C/E/G	18	1	-	1	-
Previously-treated	HR <sub>PFS</sub>	Bev	2	0.758	(0.482, 1.191)	0.680*	(0.492, 0.942)
		C/E/G	6	1	-	1	-
Chemotherapy-naïve	HR <sub>OS</sub>	Bev	2	0.774	(0.617, 0.972)	1.151**	(0.828, 1.600)
		C/E/G	18	1	-	1	-
Previously-treated	HR <sub>OS</sub>	Bev	2	0.985	(0.658, 1.475)	1.262**	(0.927, 1.710)
		C/E/G	6	1	-	1	-

\*HR<sub>adjusted</sub> was adjusted by ln(OR<sub>OS</sub>).

\*\*HR<sub>adjusted</sub> was adjusted by ln(HR<sub>PFS</sub>).

	<p><b>4. Fazit der Autoren</b></p> <p>Our meta-analyses showed that compared to other commonly used targeted drugs, chemotherapy with bevacizumab significantly improved patients' response rate, PFS and OS.</p> <p>In addition, bevacizumab provided significantly higher OR<sub>ORR</sub>, lower HR<sub>PFS</sub>, and lower HR<sub>OS</sub> among chemotherapy-naïve patients. ... However, in general patients with EGFR status untested, bevacizumab showed a clear benefit in OR<sub>ORR</sub>, HR<sub>PFS</sub>, as well as HR<sub>OS</sub>, compared with gefitinib.</p> <p><b>Limitierungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Inconsistency of chemotherapies of the control group did exist in this analysis, which could not be eliminated due to the study background.</li> <li>• Finally, the clinical trials collected in this study show high heterogeneity.</li> </ul>
<p><b>Gao et al, 2009 [8]</b></p> <p>A meta-analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To compare the <b>gemcitabine plus platinum</b> with <b>vinorelbine plus platinum</b> regimens in first-line treatment of advanced NSCLC.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Patients must be pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III–IV stage. First-line</p> <p><b>Intervention:</b> gemcitabine plus platinum</p> <p><b>Komparator:</b> vinorelbine plus platinum</p> <p><b>Endpunkt:</b> ORR, 1-year survival, toxicity</p> <p><b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 1996 bis 2008</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten :</b> 9 (n=2 186)</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>Survival (9 trials, 2 186 patients):</b> no statistically significant difference</p> <p>In subgroup analysis of seven trials containing gemcitabine or vinorelbine plus cisplatin, the results showed that there was also no statistically significant difference between the two groups</p> <p><b>Response (8 trials):</b> no statistically significant difference</p> <p><b>Toxicity (9 trials):</b> Vinorelbine plus platinum chemotherapy led to more frequent grade 3 or 4 neutropenia, nephrotoxicity, constipation and phlebitis</p>

(OR, 0.37; 95%CI, 0.26–0.52;  $p < 0.00001$ ; OR, 0.38; 95%CI, 0.25–0.57;  $p < 0.00001$ ; OR, 0.50; 95%CI, 0.27–0.92;  $p = 0.03$  and OR, 0.13; 95%CI, 0.05–0.32;  $p < 0.00001$ , respectively), while gemcitabine plus platinum chemotherapy inclined to developing more grade 3 or 4 thrombocytopenia (OR, 11.37; 95%CI, 4.56–28.38;  $p < 0.00001$ ).

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

First author	Quality scores	Group	n	Eligible for evaluation	PS 0-1 (%)	Stage IV (%)	Mean age	Male (%)	CR+PR	1-year OS (%)
Martoni [18]	2	GEM1200 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + DDP75 mg/m <sup>2</sup> d1	143	135	100 <sup>d</sup>	56.0	63	81.5	36	44
		NVB25 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + DDP75 mg/m <sup>2</sup> d1	143	137	100 <sup>d</sup>	65.0	62	75.9	44	40
Vokes [19]	2	GEM1250 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + DDP80 mg/m <sup>2</sup> d1 <sup>a</sup>	62	62	100	0 <sup>e</sup>	62	66.0	42	68
		NVB25 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + DDP80 mg/m <sup>2</sup> d1 <sup>b</sup>	55	55	100	0 <sup>e</sup>	58	76.0	38	65
Scagliotti [20]	2	GEM1250 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + DDP75 mg/m <sup>2</sup> d1	205	205	95	81.0	63	81.0	62	37
		NVB25 mg/m <sup>2</sup> /wk + DDP100 mg/m <sup>2</sup> d1 <sup>c</sup>	203	201	92	81.0	63	78.0	61	37
Liu [21]	2	GEM1000 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + DDP30 mg/m <sup>2</sup> d1	83	83	100	59.0	59	62.7	36	31
		NVB25 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + DDP30 mg/m <sup>2</sup> d1	99	97	100	60.6	56	54.5	41	35
Helbekkmo [22]	2	GEM1000 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + CBP4 AUC d1	222	214	71	72.0	67	64.0	—	30
		NVB25 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + CBP4 AUC d1	222	218	72	70.0	67	59.0	—	28
Comella [23]	2	GEM1000 mg/m <sup>2</sup> d1,8,15 + DDP100 mg/m <sup>2</sup> d1 <sup>c</sup>	70	60	100	60.0	60	90.0	18	40
		NVB30 mg/m <sup>2</sup> /wk + DDP120 mg/m <sup>2</sup> d1 <sup>c</sup>	68	60	100	56.7	61	93.3	15	34
Thomas [24]	2	GEM1250 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + CBP6 AUC d1	51	48	86.3	86.3	60	82.4	10	47
		NVB30 mg/m <sup>2</sup> /wk + DDP80 mg/m <sup>2</sup> d1	49	42	87.8	95.9	56	83.7	14	47
Gebbia [25]	2	GEM1400 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + DDP100 mg/m <sup>2</sup> d8 <sup>c</sup>	138	138	81	54.0	60	78.0	46	20
		NVB25 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + DDP100 mg/m <sup>2</sup> d1 <sup>c</sup>	140	140	83	53.0	63	76.0	62	24
Ohe [26]	2	GEM1000 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + DDP80 mg/m <sup>2</sup> d1	151	146	100	79.5	61	69.2	44	60
		NVB25 mg/m <sup>2</sup> d1,8 + DDP80 mg/m <sup>2</sup> d1	150	145	100	82.1	61	69.7	48	48

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

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

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

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

<sup>d</sup> Karnofsky  $\geq 70$ .

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

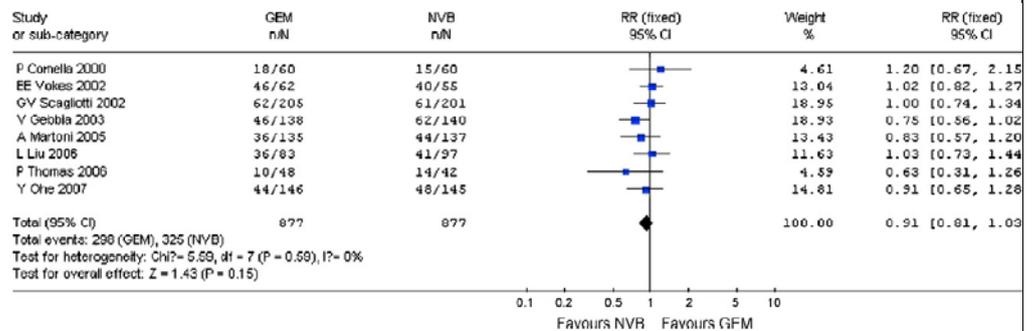


Fig. 2. The overall response rate analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine for advanced NSCLC.

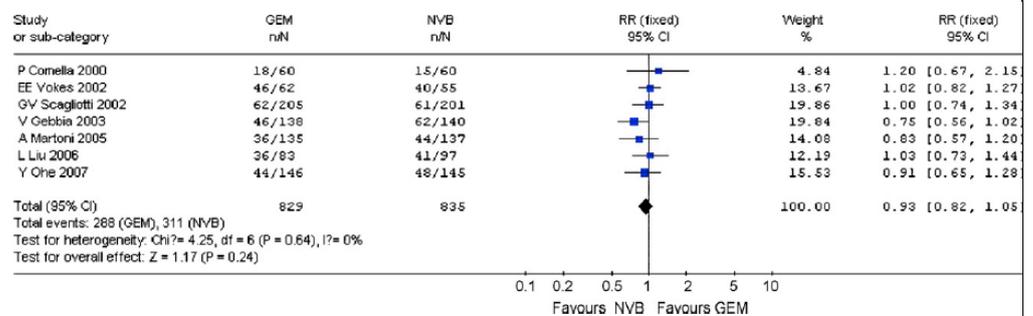


Fig. 3. The sub-analysis of overall response rate of cisplatin plus gemcitabine or vinorelbine for advanced NSCLC.

	<p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>These meta-analyses showed that there was no significant difference between platinum plus gemcitabine or vinorelbine. And the similar results were found in sub-analysis in which gemcitabine and vinorelbine was compared when in combination with cisplatin.</p> <p>Gemcitabine plus platinum chemotherapy had an equal overall response rate and survival advantage in comparison with vinorelbine plus platinum regimens and the toxicity profiles might play an important role in the decision to choose gemcitabine-based regimens or vinorelbine-based regimens. In conclusion, the gemcitabine plus platinum regimens may be the better choice for the patients whose thrombocytopenia could be taken care, especially for the elder or the people with poor conditions, on the other hand, the vinorelbine plus platinum regimens should be more suitable for the patients who would be apt to bleed or be supersensitive to TPO or IL-11.</p>
<p><b>Goffin J et al, 2010 [9]</b></p> <p>First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>Evidence for first-line treatment in NSCLC</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> patients with IIIB or IV NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b> chemotherapy (mono and doublet, platinum and non-platinum). First-line</p> <p><b>Komparator:</b> k.A.</p> <p><b>Endpunkt:</b> OS, QoL, ORR, toxicity</p> <p><b>Methode:</b> systematic review of evidence based guidelines, systematic reviews and RCTs</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> up to 2007</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 2 evidence based guidelines, 10 systematic reviews, 46 RCTs</p>

### 3. Ergebnisdarstellung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<p><b>Grossi et al, 2009 [10]</b></p> <p>Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To assess the relative impact of different <b>third-generation drugs</b> on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer by considering both response and progressive disease (PD) rates as outcome measures.</p>
	<p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> pathologically proven advanced NSCLC, no previous treatment for metastatic disease</p> <p><b>Intervention:</b> two-drug regimen containing at least one third-generation agent. Platinum (defined as cisplatin or carboplatin) and nonplatinum combinations were allowed. Third-generation drugs were defined as gemcitabine, vinorelbine, docetaxel, and paclitaxel.</p> <p><b>Komparator:</b> Doublet regimen free of a third generation agent</p> <p><b>Endpunkt:</b> Response rate, disease progression</p> <p><b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 1980 bis 2007</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 45 (n= k.A.)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien:</b> k.A.</p>
	<p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>Overall response</b></p> <p>(45 trials, 11.231 patients): no statistically significant difference for gemcitabine-, docetaxel-, vinorelbine-, or paclitaxel-containing arms with the corresponding control groups</p> <p><b>Disease progression</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcitabine (23 trials, 6.681 patients): statistically significant difference in favor of gemcitabine (OR 0.86, 95% CI, 0.77– 0.95; p=0.005)</li> <li>• Paclitaxel (16 trials, 5.536 patients): statistically significant difference in favor of paclitaxel-free regimens (OR, 1.22; 95% CI, 1.09 –1.37; p=0.0008)</li> <li>• Docetaxel (12 trials, 4.642 patients): no statistically significant difference</li> <li>• Vinorelbine (23 trials, 6.048 patients): no statistically significant difference</li> </ul>

	<p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Different third-generation regimens provide comparable response rates in chemotherapy-naïve patients with advanced NSCLC. Paclitaxel-based third-generation regimens are associated with a significantly higher risk for immediate progression, whereas gemcitabine-containing regimens may provide superior disease control. Given the impact of first-line chemotherapy on the natural history of the disease, the influence of disease control on treatment-free survival, and the recent evidence of a strong correlation between non-progression and OS, these data should be considered when new studies are designed comparing standard with innovative regimens or combining them with novel compounds.</p> <p>In view of the results of a cisplatin versus carboplatin meta-analysis, one could object that the apparent superiority of gemcitabine over paclitaxel might be a result of the usual association of the two agents with cisplatin versus carboplatin, respectively.</p>
<p><b>Ibrahim EM, 2010 [11]</b></p> <p>Frontline gefitinib in advanced non-small cell lung cancer: Meta-analysis of published randomized trials</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>The inconsistent results and the lack published meta-analysis that systematically examined the overall efficacy of <b>gefitinib</b> in the frontline setting in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), have prompted the current meta-analysis.</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Chemotherapy naïve patients with locally advanced or metastatic</p> <p><b>Intervention:</b> gefitinib-based therapy (GBT)</p> <p><b>Komparator:</b> placebo or none after initial chemoradiation or chemotherapy induction</p> <p><b>Endpunkt:</b> OS, PFS, ORR, QoL</p> <p><b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> k.A.</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 7 (n=4 585)</p>

	<p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p>4 trials compared gefitinib plus chemotherapy vs. chemotherapy alone, 2 trials compared gefitinib alone vs. chemotherapy, 1 trial compared gefitinib plus best supportive care (BSC) vs. BSC alone</p> <p><b>Overall survival:</b> no statistically significant difference. Statistically significant OS survival for GBT was not demonstrated regardless of tumor histology (adenocarcinoma vs. non-adenocarcinoma), or EGFR mutation status</p> <p><b>PFS:</b> no statistically significant difference between GBT and control regardless of trials designs (HR = 0.97, 95% CI: 0.78–1.20, p = 0.78), neither was any PFS advantage was found among patients with mutant or wild EGFR</p> <p><b>Response rate:</b> no statistically significant difference</p> <p>Quality of life (3 trials): statistically significant difference in favor of GBT. FACT-L questionnaire (OR = 1.38; 95% CI: 1.06–1.79; p = 0.02)</p> <p>TOI questionnaire (OR = 1.87; 95% CI: 1.13–3.09; p = 0.02). Rates of reduction in symptoms, as assessed on the basis of the LCS scores, were similar in patients who received GBT and those randomized to the control groups (OR = 1.14; 95% CI: 0.92–1.42; p = 0.24).</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></li> </ul> <p>GBT cannot be recommended for the management of patients with advanced NSCLC in the first-line setting as compared with other standard interventions in unselected patient population. The significant improvement in QOL shown with GFT would be offset by the involved cost and the potential side effects known to be associated with the use of gefitinib.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hinweise durch FB Med</b></li> <li>• <i>Keine Beschreibung zur Evaluation der Qualität der eingeschlossenen Studien</i></li> <li>• <i>keine Angabe zum Suchzeitraum, keine doppelte Datenextraktion</i></li> <li>• <i>Gefitinib nur bei nachgewiesener EGFR-Mutation zugelassen</i></li> </ul>
<p><b>Jiang J et al, 2013 [12]:</b></p> <p>Paclitaxel plus platinum or gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>to compare the efficacy and toxicity of <b>paclitaxel plus platinum (TP)</b> with <b>gemcitabine plus platinum (GP)</b> in untreated advanced non-small-cell lung cancer by a meta-analysis.</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> patients must be cytologically or pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III–IV stage, patients must be chemotherapy-naive</p> <p><b>Intervention:</b> paclitaxel plus platinum (TP)</p> <p><b>Komparator:</b> gemcitabine plus platinum (GP)</p> <p><b>Endpunkt:</b> efficacy, toxicity</p> <p><b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> bis 2010</p>

<p>from 6 randomized controlled trials</p>	<p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 (n=2 793)</b></p> <hr/> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>1-Jahres-Überleben (6 trials):</b> no statistically significant difference (RR = 0.99, 95% CI = 0.90–1.09, p = 0.87; I<sup>2</sup>=6%)</p> <p><b>Gesamtüberleben (6 trials):</b> no statistically significant difference (RR = 1.06, 95% CI = 1.00–1.13, p = 0.07; I<sup>2</sup>=16%)</p> <p><b>Response (6 trials):</b> no statistically significant difference (RR = 0.99, 95 % CI = 0.88–1.13, p = 0.92, I<sup>2</sup>=9%)</p> <p><b>Toxicity:</b> Grade 3–4 nausea or vomiting was less frequent in the TP than the GP group (10.5 vs. 17.4 %, RR = 0.53, 95 % CI = 0.35–0.78, p = 0.002). Grade 3–4 sensory neuropathy and fatigue were comparable between the TP and GP arms. Grade 3–4 anemia (8.8 vs. 22.4 %, RR = 0.37, 95 % CI = 0.30–0.45, p&lt;0.00001) and thrombocytopenia (8.8 vs. 47.8 %, RR = 0.20, 95 % CI = 0.14–0.27, p&lt;0.00001) were less frequent in the TP than the GP group.</p> <hr/> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>As there were no double-blind trials, the highest quality scores of the 6 trials according to Jadad's method were 3, and all 6 trials scored 3</p> <p>Paclitaxel plus platinum had similar efficacy and less toxicity compared with gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer.</p>
<p><b>Jiang J et al, 2013 [13]</b></p> <p>Non-platinum doublets were as effective as</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>The aim was to compare the efficacy between doublets of third-generation agents (non-platinum) and doublets of platinum plus a third-generation agent (platinum-based) for chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).</p>

<p>platinum-based doublets for chemotherapy-naive advanced non-small-cell lung cancer in the era of third-generation agents</p>	<p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cytologically or pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III–IV stage and</li> <li>• chemotherapy-naïve</li> </ul> <p><b>Intervention:</b></p> <p>non-platinum doublets (two-third generation agents combination)</p> <p><b>Komparator:</b></p> <p>platinum-based doublets (cisplatin or carboplatin combined with a third generation agent)</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <p>Primär: OS, sekundär; PFS, RR; toxicity</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>2000 bis 2010</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b></p> <p>16 (Gesamtzahl k.A.)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b></p> <p>assessed with the components recommended by the Cochrane Collaboration</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b></p> <p>Cochran Q statistic</p>
	<p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p>

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

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

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

<sup>a</sup> repeated every 2 weeks, maximum treatment of 9 cycles

<sup>b</sup> repeated every 4 weeks, maximum treatment of 6 cycles

<sup>c</sup> repeated every 3 weeks, maximum treatment of 8 cycles; other regimens not noted, repeated every 3 weeks, maximum treatment of 6 cycles

<sup>d</sup> number of the patients in both group

<sup>e</sup> performance status over 80 according to Karnofsky

<sup>f</sup> performance status over 70 according to Karnofsky

<sup>g</sup> Non-adenocarcinoma

## OS

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

## RR

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

## PFS

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

## Toxicity

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

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gemcitabine plus docetaxel</b> caused less nausea or vomiting, diarrhea, anemia and neutropenia, but more lung toxicity than platinum-based doublets.</li> <li>• <b>Vinorelbine plus cisplatin</b> may cause more grade 3–4 peripheral neuropathy than gemcitabine plus docetaxel.</li> </ul> <p>Kein Hinweis auf Publikationsbias (Begg’s funnel plot)</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Non-platinum doublets were as effective as platinum-based doublets with different toxicity profile for chemotherapy-naïve advanced NSCLC in the era of third generation agents.</p>
<p><b>Ku GY et al, 2011 [14]</b></p> <p>Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III trials</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To perform a meta-analysis of the most updated results of these studies to better quantify the toxicities and clinical benefits of gefitinib over chemotherapy.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> advanced (stage IIIB/IV) NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b> gefitinib</p> <p><b>Komparator:</b> chemotherapy</p> <p><b>Endpunkte:</b> PFS, OS, ORR, toxicity</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> k.A.</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 5 (1617)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> k.A.</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> k.A.</p>

### 3. Ergebnisdarstellung

Table 1  
Patient demographics.

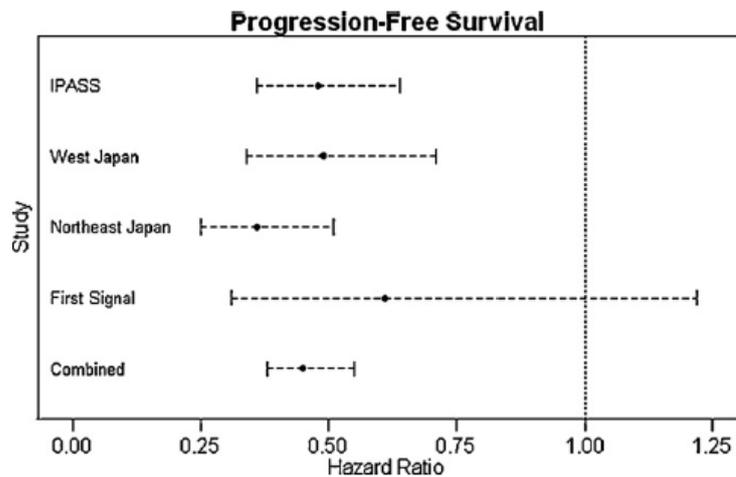
Characteristic	Gefitinib (n = 809)*	Chemotherapy (n = 808)*
Sex		
Male	194 (24%)	194 (24%)
Female	615 (76%)	614 (76%)
Smoking history		
Never	707 (87%)	692 (86%)
Former/current	102 (13%)	116 (14%)
ECOG/WHO performance status		
0	267 (33%)	270 (33%)
1	480 (59%)	471 (58%)
2	62 (8%)	67 (8%)
Stage		
IIIB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

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

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

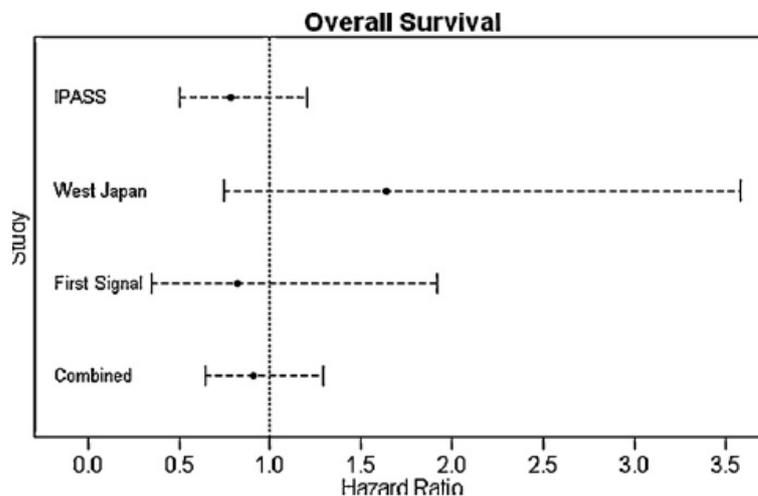
#### PFS

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



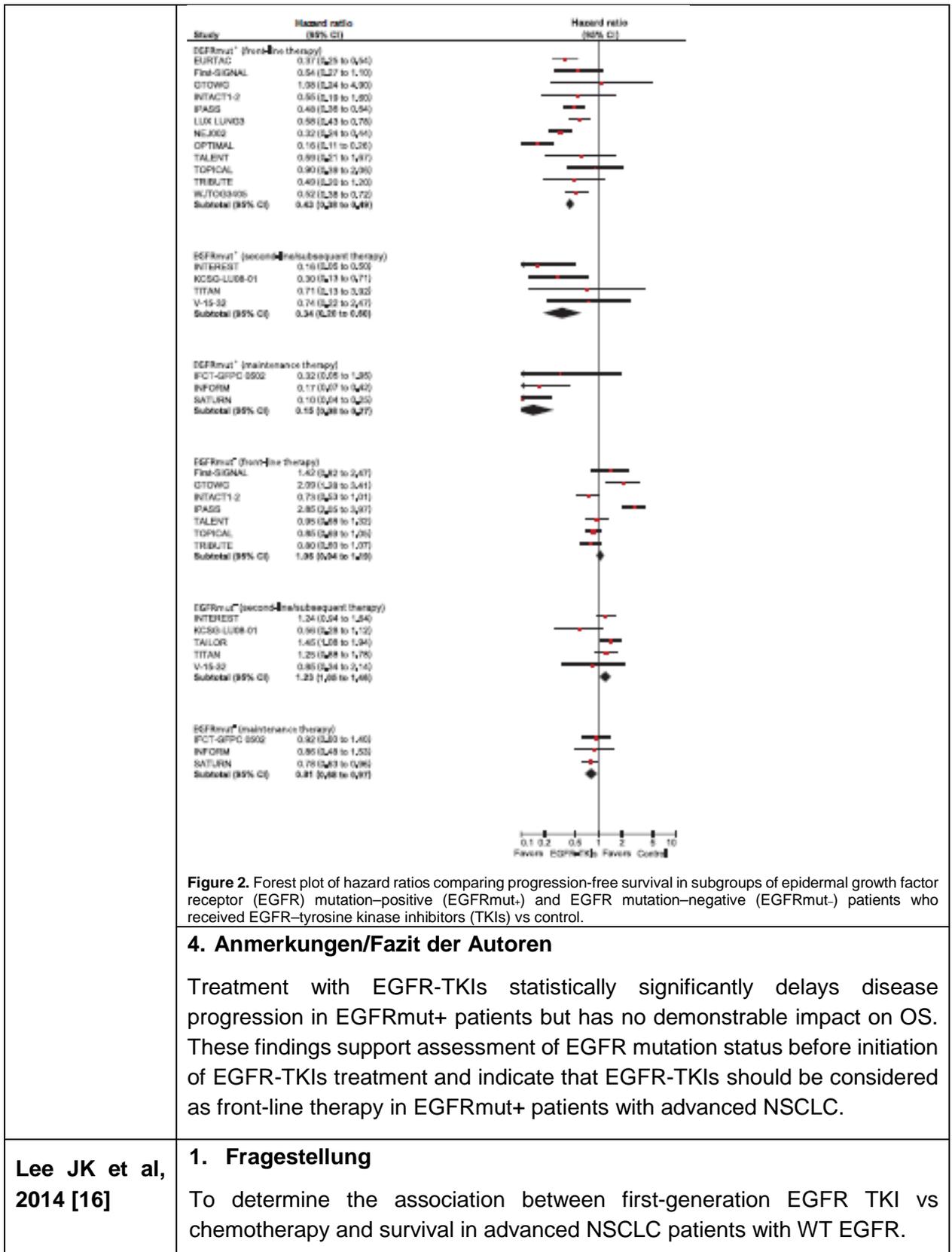
#### OS

hazard ratio 1.64,  $p = 0.211$



	<p><b>QoL</b></p> <p>QoL was analyzed in both the IPASS and first-SIGNAL studies. In the IPASS study, QoL was analyzed using the FACT-L, TOI and LCS instruments. The gefitinib group had better QoL and nominal symptom reduction compared to the chemotherapy group, with odds ratios (p values) for the respective measures of 1.34 (0.01), 1.78 (&lt;0.001) and 1.13 (0.30).</p> <p><b>Toxicity</b></p> <p>Representative toxicities include fatigue, which was significantly more common in the chemotherapy arms. In the North-East Japan, West Japan and IPASS studies, the cumulative incidence of fatigue of any grade in the gefitinib arms was 18% (148 of 808) vs. 46% (363 of 790) in the chemotherapy arms (odds ratio 0.24, <math>p &lt; 10^{-15}</math>). Nausea was also more common in the chemotherapy arms of the North-East Japan and IPASS trials, where 51% (344 of 677) of the patients experienced any grade nausea vs. 17% (116 of 694) in the gefitinib arms (odds ratio 0.19, <math>p &lt; 10^{-15}</math>). Patients receiving chemotherapy also experienced significantly more myelosuppression. As an example, the incidence of all-grade and grade <math>\geq 3</math> neutropenia was much less common in the gefitinib arms (7% vs. 84% and 3% vs. 69%, respectively). Across the studies, the odds ratio for grade <math>\geq 3</math> neutropenia for gefitinib vs. chemotherapy was 0.01 (<math>p &lt; 10^{-15}</math>).</p> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>The results of our meta-analysis confirm the results of the individual trials: initial gefitinib is associated with a higher ORR and PFS as well as superior toxicity and QoL profiles as compared to chemotherapy. These benefits are seen in Asian patients who are selected by clinicopathologic characteristics associated with the presence of an EGFR mutation but are even more pronounced in patients with known EGFR mutations. In these studies, there was no OS benefit for upfront gefitinib over chemotherapy, quite possibly because most patients treated initially with chemotherapy received and benefited from an EGFR TKI at progression.</p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Gefitinib nur bei nachgewiesener EGFR-Mutation zugelassen</i></li> </ul>
<p>Lee CK, et al. 2013 [15]</p> <p>Impact of EGFR inhibitor</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>We examined the impact of <b>EGFR-tyrosine kinase inhibitors</b> (TKIs) on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations.</p>

<p>in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis</p>	<p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations</p> <p><b>Intervention:</b> of EGFR-TKIs monotherapy, EGFR-TKIs and chemotherapy</p> <p><b>Komparator:</b> chemotherapy, placebo, best supportive care</p> <p><b>Endpunkt:</b> PFS, OS</p> <p><b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 2004 bis 2012</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 23 (n=14 570)</p> <p><b>Bewertung der Studienqualität der Primärstudien:</b> k.A.</p>
	<p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><u>First-line therapy (13 trials)</u></p> <p><b>Overall survival:</b> no statistically significant difference between EGFR-TKI-based therapy and other therapy. Neither for EGFRmut+ patients (11 trials) nor for EGFRmut- patients (6 trials).</p> <p><b>PFS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EGFRmut+ patients (12 trials): statistically significant difference in favor of EGFR-TKI-based therapy (HR = 0.43; 95% CI = 0.38 to 0.49; p &lt; 0.001)</li> <li>• EGFRmut- patients (7 trials): no statistically significant difference</li> <li>• Sensitivity analysis (EGFR-TKIs combined with chemotherapy vs. chemotherapy alone): statistically significant difference in favor of EGFR-TKI-based therapy (EGFRmut+: HR = 0.54, 95% CI = 0.30 to 0.95, p = 0.04; EGFRmut-: HR = 0.82, 95% CI = 0.68 to 0.98, p = 0.03)</li> <li>• Sensitivity analysis (EGFR-TKIs monotherapy vs. chemotherapy): statistically significant difference in favor of EGFR-TKI-based therapy in EGFRmut+ subgroup (HR = 0.42; 95% CI = 0.37 to 0.48; p &lt; 0.001). Increased risk in the EGFRmut- subgroup (HR = 1.56; 95% CI = 1.36 to 1.80; p &lt; 0.001)</li> </ul>



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

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

Lee JK et al, 2014 [16]

#### 1. Fragestellung

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

<p>Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis</p>	<p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> advanced NSCLC with wild type (WT) EGFR</p> <p><b>Intervention:</b> EGFR TKI</p> <p><b>Komparator:</b> conventional chemotherapy</p> <p><b>Endpunkte:</b> primary - progression-free survival (PFS), secondary - objective response rate, overall survival</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> through December 2013</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 11/1 605 (7 studies on second line treatment or later)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> not mentioned</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> <math>\chi^2</math> statistic used, I<sup>2</sup> statistic also calculated, predefined subgroup analyses performed: line of treatment (first vs second or later), experimental drug (erlotinib vs gefitinib), ethnicity (Asiandominant vs white-dominant trials), and EGFR mutation analysis method (direct sequencing only vs more sensitive platforms; eg, fragment length analysis, amplificationrefractory mutation system, and mass spectrometric genotyping)</p> <p><b>„Publication bias“:</b> funnel plot method together with the Egger test for asymmetry to assess the possibility of publication bias</p>
	<p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• among patients with WT EGFR tumors, chemotherapy associated with improvement of PFS, compared with TKI (HR for TKI, 1.41; 95%CI, 1.10-1.81)</li> <li>• No statistically significant subgroup difference was identified in terms of line of treatment (first-line vs. second- or later-line), experimental drug, dominant ethnicity, or EGFR mutation analysis method</li> <li>• association of chemotherapy with improvement in PFS also significant in second- or later-line trials (HR, 1.34; 95%CI, 1.09-1.65)</li> <li>• association of chemotherapy with improvement in PFS <u>not significant</u> in first-line trials (4 trials, HR, 1.53; 95%CI, 0.87-2.69, favors CT)</li> <li>• objective response rate higher with chemotherapy (92/549, 16.8%, vs 39/540, 7.2%, for TKI; relative risk for TKI, 1.11; 95%CI, 1.02-1.21)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>no statistically significant difference observed with respect to overall survival (HR for TKI, 1.08; 95%CI, 0.96-1.22)</li> </ul> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Among patients with advanced NSCLC harboring WT EGFR, conventional chemotherapy, compared with first-generation EGFR TKI, was associated with improvement in PFS but not overall survival.</p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>EGFR-TKIs nur bei nachgewiesener EGFR-Mutation zugelassen</li> </ul>
<p><b>Lima AB, 2011 [5]</b></p> <p>Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>As the results of clinical trials were not completely consistent, and none of them was large enough to accurately interpret the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy, the aim of this meta-analysis was to evaluate and to quantify the effectiveness and safety of bevacizumab in patients with advanced NSCLC.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> patients with advanced NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b></p> <p>Chemotherapy with bevacizumab</p> <p><b>Komparator:</b></p> <p>Chemotherapy without bevacizumab</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <p>OS, PFS,</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>Bis 12/2010</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b></p> <p>5 (2252) ; nur RCTs with a parallel design</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b></p> <p>ja, Publication bias: Egger's test</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b></p> <p>I<sup>2</sup></p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p>

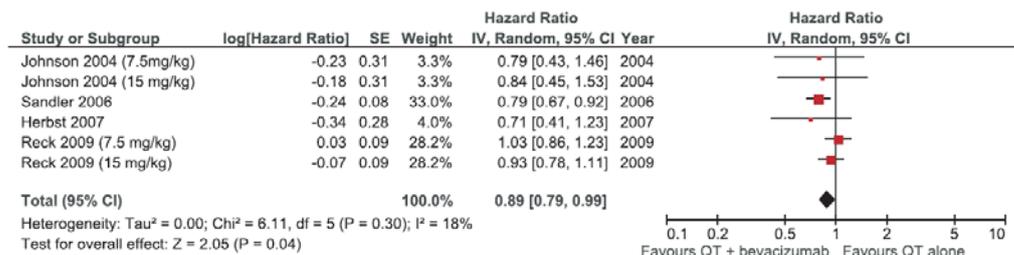
Author/year	Study/arm	Patients enrolled	Setting	Primary endpoint	ECOG 0, 1(%)	Histology	Maintenance of bevacizumab (maximum cycles)	Crossover permitted
Johnson 2004	TP	32	1 <sup>st</sup> line	PFS	93.7	NSCLC	Yes (18)	Yes
	TP+Bev (7.5)	32			96.8			
	TP+Bev (15)	35			88.5			
Sandler 2006	TP	444	1 <sup>st</sup> line	OS	100	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)	No
	TP+Bev (15)	434			100			
Herbst 2007 *	D or P	41	2 <sup>nd</sup> line	PFS	97.6	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)	Yes
	D or P+Bev (15)	40			100			
Reck 2009	GP	347	1 <sup>st</sup> line	PFS	100	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)	No
	GP+Bev (7.5)	345			100			
	GP+Bev (15)	351			100			
Nishio 2009	TP	59	1 <sup>st</sup> line	PFS	NR	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)	NR
	TP+Bev (15)	121						

NR: no report; GP: gemcitabine 1,250 mg/m<sup>2</sup> plus cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup>; TP: paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> plus carboplatin AUC 6; D: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>; P: pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>; Bev (7.5): bevacizumab 7.5 mg/kg, Bev (15): bevacizumab 15 mg/kg.  
 \*Included patients that had progressed after one platinum-based regimen.

all of them using platinum-based chemotherapy regimens

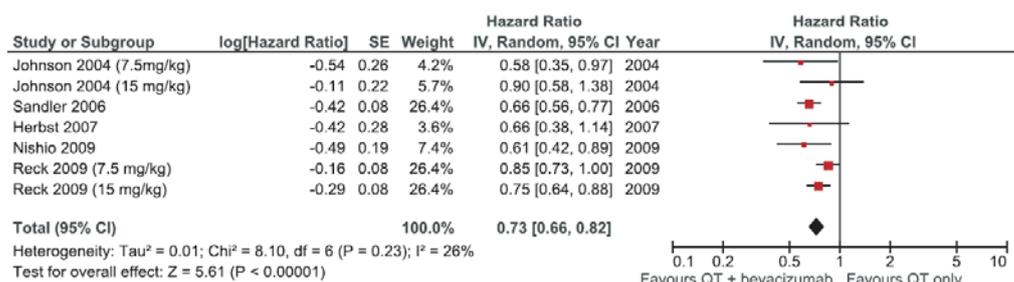
### OS

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



### PFS

addition of bevacizumab to chemotherapy resulted in longer PFS (HR 0.73; 95% CI 0.66 to 0.82; p,0.00001)



### ORR

addition of bevacizumab to chemotherapy resulted in higher response rates (OR 2.34; 95% CI 1.89 to 2.89; p,0.00001)

high heterogeneity between trials (I<sup>2</sup> = 53%; p = 0.06)

Study or Subgroup	QT + bevacizumab		QT alone		Weight	Odds Ratio		Year	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI		
Sandler 2006	133	381	59	392	29.0%	3.03	[2.14, 4.29]	2006	
Reck 2009 (15 mg/kg)	121	351	75	347	30.4%	1.91	[1.36, 2.67]	2009	
Nishio 2009	68	121	20	59	9.9%	2.50	[1.31, 4.78]	2009	
Reck 2009 (7.5 mg/kg)	130	345	75	347	30.6%	2.19	[1.57, 3.07]	2009	
Total (95% CI)		1198		1145	100.0%	2.34	[1.89, 2.89]		
Total events	452		229						
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.01; Chi <sup>2</sup> = 3.69, df = 3 (P = 0.30); I <sup>2</sup> = 19% Test for overall effect: Z = 7.84 (P < 0.00001)									
<b>Toxicity</b> 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] ...									
<b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b> 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.									
<b>5. Hinweise durch FB Med</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>eine Studie in Zweitlinientherapiesituation eingeschlossen</li> </ul>									
<b>Mörth C et al, 2014 [17]</b> Single-agent versus combination	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Fragestellung</b>            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.</li> </ul>								

<p>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</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Methodik</b></li> <li><b>Population:</b> advanced NCSLC mit PS 2</li> <li><b>Intervention:</b> combination chemotherapy</li> <li><b>Komparator:</b> single agent chemotherapy</li> <li><b>Endpunkte:</b> Primär: OS; sekundär: PFS, ORR</li> <li><b>Suchzeitraum:</b> Bis 07/213</li> <li><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 12 (1114)</li> <li><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Cochrane's risk of bias tool</li> <li><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Durchgeführt (I<sup>2</sup>)</li> </ul>
--	--

## Ergebnisdarstellung

Table 1  
Characteristics of eligible trials.

Author [trial name] (ref)	Study phase	Treatment arms	Dose and schedule of chemotherapy	PS analysis	No of patients	Outcomes
Kosmidis [8]	II	Gemcitabine	1250 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 14, q4w	Dedicated to PS 2	47	OS, PFS, ORR, Toxicity
		Carboplatin-Gemcitabine	3 AUC - 1250 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 14, q4w			
Morabito [CAPP-2] [9]	III	Gemcitabine	1200 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w	Dedicated to PS 2	28	OS, PFS, ORR, Toxicity
		Cisplatin-Gemcitabine	60-1200 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w			
Reynolds [USO-03012] [10]	III	Gemcitabine	1250 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w	Dedicated to PS 2	85	OS, PFS, ORR, Toxicity
		Carboplatin-Gemcitabine	5 AUC - 1000 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w			
Zukin [11]	III	Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> day 1, q3w	Dedicated to PS 2	102	OS, PFS, ORR, Toxicity
		Carboplatin-Pemetrexed	5 AUC - 500 mg/m <sup>2</sup> day 1, q3w			
Comella [SICOG 9909] [14]	III	Gemcitabine	1200 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8 + 15, q4w	Subset analysis	19	ORR
		Paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8 + 15, q4w			
		Gemcitabine-Paclitaxel	1000 mg/m <sup>2</sup> - 80 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w			
		Gemcitabine-Vinorelbine	1000 mg/m <sup>2</sup> - 25 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w			
Georgoulas [15]	III	Docetaxel	100 mg/m <sup>2</sup> day 1, q3w	Subset analysis	15	OS, ORR
		Cisplatin-Docetaxel	80 mg/m <sup>2</sup> day 2 - 100 mg/m <sup>2</sup> day 1, q3w			
Hainsworth [16]	III	Docetaxel	36 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8 + 15, q4w	Subset analysis	57	OS
		Docetaxel-Gemcitabine	30 mg/m <sup>2</sup> - 800 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8 + 15, q4w			
Le Chevallier [17]	III	Vinorelbine	30 mg/m <sup>2</sup> weekly	Subset analysis	46	OS
		Cisplatin-Vinorelbine	120 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 29 -> q6w, 30 mg/m <sup>2</sup> weekly			
Lilenbaum [CALGB 9730] [18]	III	Cisplatin-Vindesine	120 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 29 -> q6w, 3 mg/m <sup>2</sup> weekly for 6 wk -> q2w	Subset analysis	50	OS, ORR
		Paclitaxel	225 mg/m <sup>2</sup> day 1, q3w			
Perrone [MILES] [19]	III	Carboplatin-Paclitaxel	6 AUC - 225 mg/m <sup>2</sup> day 1, q3w	Subset analysis	49	OS, ORR
		Vinorelbine	30 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w			
Quoix [IFCT-0501] [20]	III	Gemcitabine	1200 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w	Subset analysis	41	OS
		Vinorelbine-Gemcitabine	25-1000 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w			
Sederholm [21]	III	Gemcitabine or Vinorelbine	1150 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w or 25 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w	Subset analysis	62	OS
		Carboplatin-Paclitaxel	6 AUC day 1 - 90 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8 + 15, q4w			
	III	Gemcitabine	1250 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w	Subset analysis	20	OS (not adequate data for meta-analysis)
		Carboplatin-Gemcitabine	5 AUC day 1 - 1250 mg/m <sup>2</sup> day 1 + 8, q3w			

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

no statistical heterogeneity was observed

### OS (11 Studien, 1114 Patienten):

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

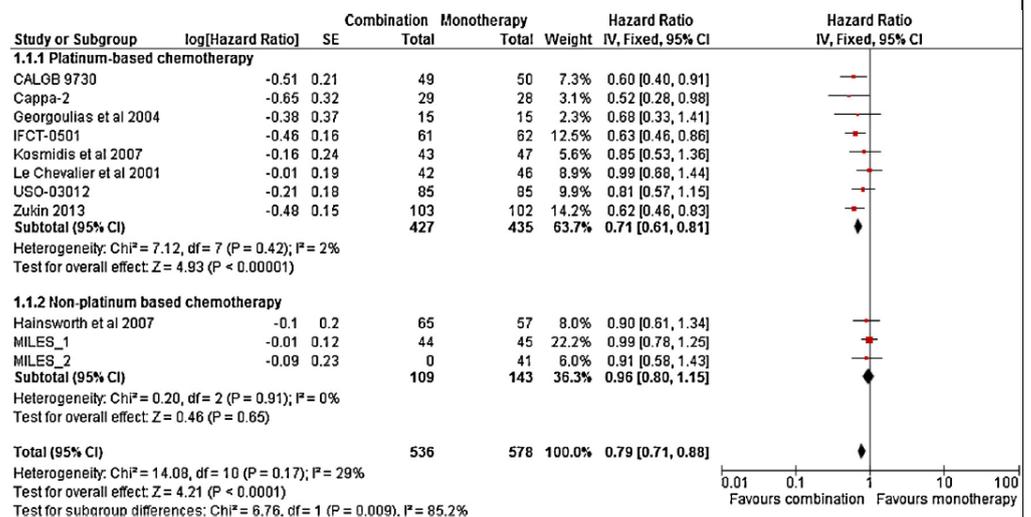


Fig. 2. Forest plot for overall survival (with subgroup analysis based on the administration of platinum-based or non-platinum based chemotherapy in combination arms). The size of the

squares indicates the weight of the study. Error bars represent 95% confidence intervals (CIs). The diamond indicates the summary hazard ratio. Values lower than one indicate survival advantage of combination chemotherapy.

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

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

***PFS (5 Studien, 522 Patienten)***

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

***ORR (8 Studien, 822 Patienten)***

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

***grades III and IV toxicity (4 Studien)***

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

**• Anmerkungen/Fazit der Autoren**

This meta-analysis provides evidence supporting the use of combination chemotherapy in patients with NSCLC and PS 2. However, the patients should be informed about the higher risk for toxicity with the combination chemotherapy and the final treatment strategy should be individualized

**Limits:**

- unable to investigate whether the survival benefit with combination chemotherapy is similar on different histological subtypes of lung cancer

**NICE, 2013 [18]**

Clinical effectiveness

**1. Fragestellung**

To evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy currently licensed in Europe and recommended by NICE, for adult patients with locally advanced or metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC).

<p>and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation</p>	<p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population</b> locally advanced or metastatic NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b> chemotherapy drug regimens that are currently licensed in Europe and are recommended by NICE in a monotherapy or in combination, first line</p> <p><b>Komparator:</b> platinum (PLAT) drug</p> <p><b>Endpunkte:</b> Overall survival (OS), OS at 1 and 2 years, progression-free survival (PFS), time to progression (TTP), tumour overall response rate, quality of life (QoL) and adverse events (AEs).</p> <p><b>Methode:</b> Systematisches Review mit Metaanalyse und Netzwerkmetaanalyse</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 1990 bis 2010</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 23 (11 428); nur RCTs und SRs</p> <hr/> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>OS</b></p> <p>Among NSCLC patients with squamous disease, there were no statistically significant differences between any of the four chemotherapy regimens (DOC + PLAT, GEM + PLAT, PAX + PLAT, VNB + PLAT) in terms of increasing OS. However, both the direct and indirect evidence suggests a potential non-statistically significant advantage in terms of OS for GEM + PLAT [direct meta-analysis 1: hazard ratio (HR) = 1.08; 95% confidence interval (CI) 0.98 to 1.20] and for DOC + PLAT (direct meta-analysis 1: HR = 0.89; 95% CI 0.78 to 1.00; mixed-treatment comparison 1, HR = 0.92; 95% CI 0.81 to 1.03) compared with VNB + PLAT.</p> <p>Analyses of 1- and 2-year survival support this conclusion. For patients with non-squamous NSCLC there is borderline statistically significant evidence to suggest that PEM + PLAT increases OS compared with GEM + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 0.85; 95% CI 0.73 to 1.00). However, there is no statistically significant evidence to suggest that PEM + PLAT compared with GEM + PLAT increases PFS (mixed-treatment comparison 1, HR = 0.85; 95% CI 0.74 to 0.98). Among patients with EGFR M+ status, OS was not statistically significantly different in those treated with GEF and those receiving PAX + PLAT or in those treated with GEF compared with those treated with DOC + PLAT.</p> <p><b>PFS</b></p> <p>There was a statistically significant improvement in PFS among those patients treated with GEF compared with those treated with DOC + PLAT or PAX + PLAT. However, there was significant quantitative heterogeneity between the two trials comparing GEF with PAX + PLAT, which requires further exploration. It remains unknown whether or not the clinical</p>
---	--

effectiveness of PEM + PLAT is superior to that of GEF monotherapy for patients with non-squamous disease. The relative clinical effectiveness of PEM + PLAT in patients who are EGFR M+ is unknown.

**QoL** (insgesamt 12 Studien)

Seven trials reported no significant difference in QoL and four trials reported some significant differences between treatment groups. A lack of reporting of QoL data is a feature of the great majority of trials assessing outcomes of treatment for patients with NSCLC. This, despite its relevance to patients and clinicians, is a major shortcoming of lung cancer research. Measuring QoL outcomes in patients with advanced NSCLC is difficult mainly because of the severity of symptoms, the side effects of chemotherapy and early deaths associated with NSCLC. However, the British Thoracic Oncology Group Trial 2 has shown that it is feasible to collect QoL data in patients with performance status (PS) 0–2, stage IIIB/IV NSCLC disease within a clinical trial setting.

A number of instruments/tools that measure QoL were employed in the included trials. The EORTC QLQ-C30 and the lung cancer-specific module QLQ-LC13 were used in five trials, the LCSS by three trials, and the FACT-L32 questionnaire by three trials.

Four reported some significant differences between treatment groups for QoL; however, in one of these trials,<sup>3</sup> results after two cycles of chemotherapy favoured the PAX + CARB arm over the VNB + CIS arm, and results after four cycles favoured the VNB + CIS arm. In one trial, significantly more patients in the GEF group than in the PAX + CARB group had a clinically relevant improvement in QoL, as assessed by scores on the FACT-L questionnaire (odds ratio = 1.34; 95% CI 1.06 to 1.69;  $p = 0.01$ ) and by scores on the Trial Outcome Index (TOI) (which is the sum of the physical well-being, functional well-being and lung cancer subscale scores of FACT-L; odds ratio = 1.78; 95% CI 1.40 to 2.26;  $p < 0.001$ ).

**AEs**

Across all the chemotherapy arms of the included trials, the most common AEs were neutropenia, anaemia and leucopenia. Rates of haematological AEs were similar for all the chemotherapy drugs with the exception of GEF, which appears to be associated with a significantly lower overall AE rate than some of the other drugs. The trials often varied in the way that AEs were defined, measured and reported.

**TABLE 38** Weighted average<sup>a</sup> grade 3–4 AEs of 23 included trials

DOC + PLAT	GEF	GEM + PLAT	PAX + PLAT	PEM + PLAT	VNB + PLAT
Neutropenia, 71.4%	Aminotransferase, elevation, 33.8%	Granulocytopenia, 48.8%	Neutropenia, 62.5%	Granulocytopenia, 37.9%	Neutropenia, 68.3%
Leucopenia, 43.5%	Appetite loss, 5.3%	Asthenia, 40.3%	Leucopenia, 31.9%	Blood transfusions, 26.9%	Leucopenia, 47.2%
Weakness, 16.0%	Rash/acne, 3.3%	Neutropenia, 36.4%	Weakness, 14.5%	Infection, 16.4%	Oedema, 24.0%
Pneumonitis, 11.5%	Toxic deaths, 3.1%	Thrombocytopenia, 34.6%	Cancer pain, 13.2%	Neutropenia, 15.1%	Anaemia, 19.3%
Anaemia, 11.2%	Diarrhoea, 3.1%	Anorexia, 27.0%	Nausea, 10.3%	Alopecia, 11.9%	Phlebitis, 15.7%
Asthenia, 10.2%	Neutropenia, 2.8%	Leucopenia, 20.1%	Anaemia, 10.0%	Leucopenia, 8.2%	Nausea/vomiting, 11.5%
Nausea, 9.9%	Pneumonitis, 2.6%	Transfusion, 18.5%	Lethargy, 9.4%	Thrombocytopenia, 8.1%	Vomiting, 10.3%
Vomiting, 9.8%	Fatigue, 2.5%	Alopecia, 17.2%	Thrombocytopenia, 8.3%	Anaemia, 7.0%	Nausea, 9.9%
Cancer pain, 8.4%	Infection, 1.8%	Weakness, 17.0%	Neuropathy, 7.9%	Fatigue, 6.7%	Asthenia, 9.4%
Infection, 7.5%	Anaemia, 1.6%	Anaemia, 16.5%	Vomiting, 7.4%	Nausea, 6.2%	Pain, 8.3%

<sup>a</sup> Weighted average – total number of events divided by total number of patients across trial arms.

**Mixed-treatment comparison – direct and indirect comparisons**

- Vergleiche für verschiedene Patientengruppen (aus Platzgründen hier nicht dargestellt)

**Squamöse NSCLC**

The PLAT-based doublets of DOC, GEM, PAX and VNB had relatively more data points for all outcomes than the newer PEM + PLAT regimen and GEF monotherapy. In general, there was consistency between the results of the direct meta-analyses and the mixed-treatment comparison analyses, and very good consistency across individual trials in the within-group comparisons.

- **OS**

The evidence related to outcomes for patients with squamous disease demonstrates that there are no statistically significant differences in OS between any of the four third-generation chemotherapy treatments (DOC + PLAT, GEM + PLAT, PAX + PLAT or VNB + PLAT). However, both the direct and indirect evidence suggest a potential advantage in terms of OS for GEM + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 1.08; 95% CI 0.98 to 1.20) and for DOC + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 0.89; 95% CI 0.78 to 1.00; mixed treatment comparison 1, HR = 0.92; 95% CI 0.81 to 1.03) compared with VNB + PLAT, although this advantage is not statistically significant. Analyses of 1- and 2-year survival support this conclusion.

- **PFS**

Only seven trials were included in the PFS analysis and the majority of these trials used slightly different definitions of PFS. There was no evidence of any significant difference in PFS for GEM + PLAT compared with VNB + PLAT. There was insufficient evidence to conclude whether or not there were any statistically significant differences in PFS between the other third-generation chemotherapy comparators.

	<p><b>EGFR-positive</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b></li> </ul> <p>For patients with EGFR M+ status, there is no statistically significant difference in OS between GEF compared with PAX + PLAT and between GEF compared with DOC + PLAT. There is evidence of a statistically significant improvement in PFS with GEF compared with DOC + PLAT.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS</b></li> </ul> <p>Although there is also evidence of a statistically significant improvement in PFS with GEF compared with PAX + PLAT the significant heterogeneity between trials means the PFS results should be viewed with caution.</p>
	<p><b>4. Anmerkungen/ Fazit der Autoren</b></p> <p>The mix of patient population is now expected to be taken into consideration at the time of trial design as demonstrated in the PEM and GEF trials. Making comparisons across the six available first-line chemotherapy treatments is therefore limited by the comparability of the treatment populations in the published trials.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• there were few trials with fully reported methods and the definitions of the health outcomes used often differed between trials</li> <li>• very few trials reported QoL data; AEs from the different trials were difficult to compare; QoL: variety of instruments/tools</li> <li>• CARB and CIS were treated as being similarly effective in the clinical analyses; and owing to the large volumes of data available for patients with lung cancer,</li> <li>• the methods employed in the review do not always match the methods stated in the original protocol</li> </ul>
<p><b>NIHR, 2011 [19]</b></p> <p>Clinical and cost effectiveness</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line <b>chemotherapy</b> currently licensed in Europe and recommended by NICE, for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC).</p>

<p>of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. Health, Technology Assessment</p>	<p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Chemotherapy-naive adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b> Any first-line chemotherapy treatment currently licensed in Europe and approved by NICE including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PLAT-based chemotherapy (CARB or CIS) in combination with DOC, GEM, PAX or VNB</li> <li>• PEM + CIS</li> <li>• Single-agent therapy – GEF</li> </ul> <p><b>Komparator:</b> Any first-line chemotherapy treatment currently licensed in Europe and approved by NICE for the first-line treatment of patients with locally advanced and metastatic NSCLC</p> <p><b>Endpunkt:</b> OS, PFS, TTP, ORR, AE, HRQoL</p> <p><b>Methode:</b> Systematic review an meta-analysis of RCTs and systematic reviews</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 2000-2009</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten</b> (Gesamt): 23 RCTs (n=11 428)</p>
	<p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><u>Non-small cell lung cancer patients with squamous disease (18 RCTs, 7.382 patients):</u></p> <p><b>Overall survival:</b> Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcitabine plus platinum compared with paclitaxel plus platinum</li> <li>• Gemcitabine plus platinum compared with docetaxel plus platinum</li> <li>• Vinorelbine plus platinum compared with paclitaxel plus platinum</li> <li>• Vinorelbine plus platinum compared with docetaxel plus platinum</li> <li>• Paclitaxel plus platinum compared with docetaxel plus platinum</li> </ul> <p><b>PFS:</b> statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vinorelbine plus platinum compared with paclitaxel plus platinum (1 RCT, 140 patients): statistically significant suggesting an advantage for VNB + CIS (HR = 1.52; 95% CI 1.06 to 2.17)</li> </ul> <p>kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcitabine plus platinum compared with vinorelbine plus platinum</li> <li>• Gemcitabine plus platinum compared with paclitaxel plus platinum</li> <li>• Gemcitabine plus platinum compared with docetaxel plus platinum</li> <li>• Vinorelbine plus platinum compared with docetaxel plus platinum</li> </ul>

Population 2: non-small cell lung cancer patients with non-squamous disease (20 RCTs, 9553 patients).

**Overall survival:** Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen:

- Gemcitabine plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Vinorelbine plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Paclitaxel plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Docetaxel plus platinum compared with pemetrexed plus platinum

**PFS:** kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:

- Gemcitabine plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Vinorelbine plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Paclitaxel plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Docetaxel plus platinum compared with pemetrexed plus platinum

Epidermal growth factor receptor mutation-positive population.

**Overall survival:** Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen:

- Paclitaxel plus platinum compared with gefitinib
- Docetaxel plus platinum compared with gefitinib
- Paclitaxel plus platinum compared with docetaxel plus platinum

**PFS:** statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:

- Paclitaxel plus platinum compared with gefitinib (2 RCTs, 491 patients) (HR = 0.38; 95% CI 0.24 to 0.60, I<sup>2</sup>=78,8%)
- Docetaxel plus platinum compared with gefitinib (1 RCT, HR = 0.49; 95% CI 0.33 to 0.73)

kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:

- Paclitaxel plus platinum compared with docetaxel plus platinum

	<p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Overall, the quality of the included RCTs was poorer than expected – there were few trials with fully reported methods and the definitions of the health outcomes used often differed between trials. In addition, it is generally agreed that RCTs typically include patients who are generally fitter and younger than patients receiving treatment in routine clinical practice and that outcomes from RCTs are not always of the same magnitude as those gained from routine care. Caution is therefore required when interpreting and comparing the results of these trials, in particular the results generated through meta-analysis and mixed-treatment comparison.</p> <p>The evidence related to outcomes for patients with squamous disease demonstrates that there are no statistically significant differences in OS between any of the four third-generation chemotherapy treatments (DOC + PLAT, GEM + PLAT, PAX + PLAT or VNB + PLAT). However, both the direct and indirect evidence suggest a potential advantage in terms of OS for GEM + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 1.08; 95% CI 0.98 to 1.20) and for DOC + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 0.89; 95% CI 0.78 to 1.00; mixedtreatment comparison 1, HR = 0.92; 95% CI 0.81 to 1.03) compared with VNB + PLAT, although this advantage is not statistically significant. Analyses of 1- and 2-year survival support this conclusion.</p>
<p><b>Ouyang PY et al, 2013 [20]</b></p> <p>Combination of EGFR-TKIs and Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced NSCLC: A Meta-Analysis</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>Controversy continues regarding the role of the addition of EGFR–TKIs in patients receiving chemotherapy. Therefore, we conducted this meta-analysis to comprehensively estimate the treatment effect of the combined regimen on PFS and overall survival (OS) based on characteristics of patients.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> chemotherapy-naive patients with advanced NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b> Chemotherapy, first-line treatment</p> <p><b>Komparator:</b> EGFR–TKI monotherapy or the combined regimen of EGFR– TKI and chemotherapy</p> <p><b>Endpunkte:</b> PFS, OS</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> Nur: prospective randomized controlled trials (phase II or III)</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 8 (4585)</p>

### Qualitätsbewertung der Studien:

examined the randomization procedure, estimation of sample size, blinding, loss to follow-up, dropout and if the intention-to-treat analysis

### Heterogenitätsuntersuchungen:

Chi-square test and  $I^2$  statistic

Publication bias: Begg's test and Egger's test

## 3. Ergebnisdarstellung

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

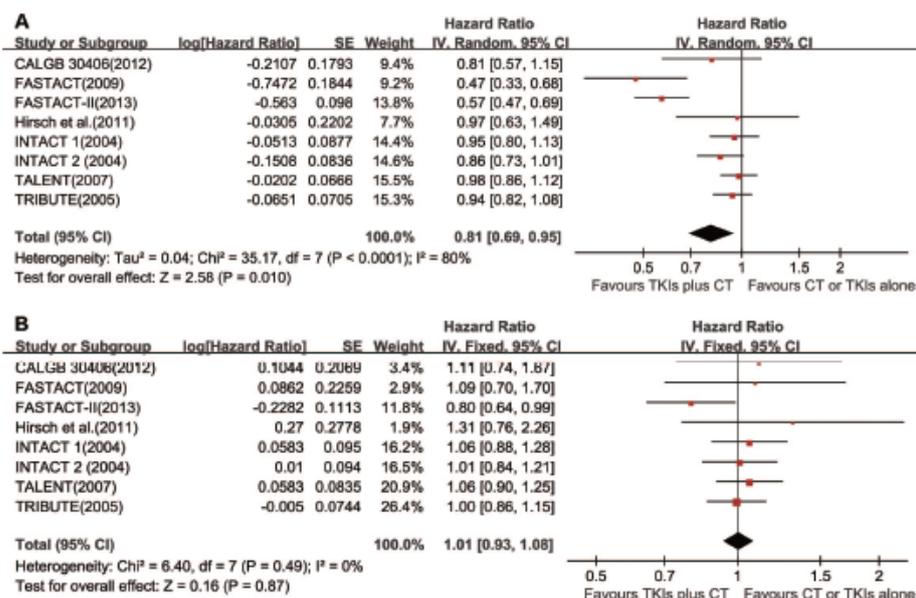
Trials (year)	TKIs	chemotherapy (dose*cycles)	Patients analyzed	Median age (range)	Female	Race (% Asian)	Newer/light smoker	EGFR mutation positive
FASTACT(2009) [13]	E <sup>1</sup>	DDP(75 mg/m <sup>2</sup> d1)/CBP(AUC=5,d1)+GBM1250/mg/m <sup>2</sup> ,d1,8,q4w*6	76vs78	57.5(33-79) vs57.0(27-79)	22vs24	93vs95	24vs28	2vs5
FASTACT-II (2013) [14]	E <sup>1</sup>	DDP(75 mg/m <sup>2</sup> d1)/CBP(AUC=5,d1)+GBM1250/mg/m <sup>2</sup> ,d1,8,q4w*6	226vs225	59.0(31-96)vs57.3(37-88)	94vs85	100vs100	112vs107	49vs48
INTACT 1(2004) [7] [17]	G <sup>2</sup>	DDP(80 mg/m <sup>2</sup> d1)+GEM1250 mg/m <sup>2</sup> d1,8,q3w*6	365vs363	59(34-83)vs61(33-81)	85vs101	1.6vs0.8	NA	23vs9 <sup>6</sup>
INTACT 2(2004) [8] [17]	G <sup>2</sup>	CBPAUC=6hTAX(22.5 mg/m <sup>2</sup> ),q3w*6	345vs345	61(27-86)vs63(31-85)	146vs133	NA	NA	NA
TALENT(2007) [9]	E	DDP(80 mg/m <sup>2</sup> d1)+GEM1250 mg/m <sup>2</sup> d1,8,q3w*6	580vs579	61(26-82)vs60(28-84)	125vs142	3vs4	8vs10	NA
TRIBUTE(2005) [10] [18]	E	CBPAUC=6hTAX(200 mg/m <sup>2</sup> ),q3w*6	539vs540	63(24-84)vs63(26-84)	217vs207	3.9vs2.4	72vs44	15vs14
CALGB30406(2012) [12]	E	CBPAUC=6hTAX(200 mg/m <sup>2</sup> ),q3w*6	100vs81	60(34-81)vs58(32-78)	58vs49	8vs6	100vs81	33vs33
Hirsch et al(2011) [11]	E	CBPAUC=6hTAX(200 mg/m <sup>2</sup> ),q3w*4	71vs72	NA	31vs44	6vs12	NA	6vs9

Note: TKIs = tyrosine kinase inhibitors, PS=performance status, E=erlotinib, G=gefitinib, DDP=displatin, CBP=carboplatin, AUC=area under the curve, GEM=gemcitabine, q4w=every four weeks, vs=the combined regimen versus chemotherapy or TKIs monotherapy, NA=not available, TAX=paclitaxel.  
<sup>1</sup>Sequential administration of erlotinib following gemcitabine/platinum chemotherapy, rather than concurrent administration as the other trials.  
<sup>2</sup>Only included patients treated with gefitinib 250 mg/d.  
<sup>3</sup>Data from trials INTACT 1 and 2 together.  
[doi:10.1371/journal.pone.0079000.t001](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079000.t001)

### Unselected Patients (4 Studien)

- **PFS:** Significant PFS benefit was observed from the combined regimen of TKIs and chemotherapy (HR= 0.81, 95% CI 0.69–0.95, P = 0.01; Figure 2a) based on random-effects IV, Random-effects model, due to significant heterogeneity ( $\text{Chi}^2 = 35.17$ ,  $P < 0.001$ ;  $I^2 = 80\%$ ).
- **OS:** no evidence of improvement in OS with the combined regimen (HR= 1.01, 95% CI 0.93–1.08, P = 0.87, fixed-effects model)

Figure 2. Forest plots in unselected patients. Figure 2. Forest plots in unselected patients.



	<p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>In conclusion, on the basis of this meta-analysis, combination of EGFR-TKIs and chemotherapy leads to PFS benefit as first-line treatment for advanced NSCLC, regardless of EGFR-mutation status, but has no demonstrable impact on OS. And there is a larger magnitude of PFS benefit for Asian patients, with sequential administration of EGFR-TKIs and chemotherapy. EGFR-mutation status is still a predictive biomarker of benefit with the combined regimen, for a larger magnitude of improvement in EGFR-mutation positive patients. This strategy deserved to be considered in the future although it is not approved for advanced NSCLC at the moment.</p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>EGFR-TKIs nur bei nachgewiesener EGFR-Mutation zugelassen</i></li> </ul>
<p><b>Perez-Moreno MA et al, 2014 [21]</b></p> <p>Systematic review of efficacy and safety of pemetrexed in non-small-cell-lung cancer</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• to evaluate the efficacy and safety of pemetrexed therapy in adult patients with advanced stage NSCLC.</li> </ul> <p>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.</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> NSCLC, Population: age 18 years or older patients</p> <p><b>Intervention:</b> <i>pemetrexed</i></p> <p><b>Komparator:</b> <i>Other available therapies</i></p> <p><b>Endpunkte:</b> Nicht vorab spezifiziert</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 04/ 2004 is 04/ 2012</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 5 (3541), nur RCTs</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> specific assessment scales, Critical Appraisal Skills Program (CASP) adapted for CASP Spain</p>

### 3. Ergebnisdarstellung

Eingeschlossene RCTs in Metaanalyse: nur first line,

Studienqualität moderate bis high

In first-line induction, treatment with pemetrexed associated with a platinum was similar in terms of efficacy to other alternative chemotherapy regimens, except in patients with non-squamous histology, in whom survival was higher in the experimental group. In maintenance treatment, greater efficacy was seen with pemetrexed in patients with nonsquamous histology. In second-line treatment, there were no significant differences in terms of efficacy and safety for pemetrexed treatment versus other chemotherapy options. The most frequent adverse reactions were: hematological, gastrointestinal and neurological. All were significantly less frequent with pemetrexed versus other alternative therapies, except for liver toxicity.

Table 5 Efficacy results of PMX in NSCLC

Study	Study objective	Efficacy variables									
Scagliotti et al. [13]	First-line therapy: induction	OS (months)			PSF (months)			Rate response (%)			
		Overall population	CP	CG	<i>p</i>	CP	CG	<i>p</i>	CP	CG	<i>p</i>
		Non-squamous	10.3	10.3		9.4	10.8	0.05	30.6	28.2	<0.001
		Adenocarcinoma	11.8	10.4	0.005	5.3	4.7				
		Large cell	12.6	10.9	0.03						
Gronberg et al. [15]	Non-squamous	OS (months)			Time to progression (months)		Rate response				
		Overall population	CP	CG	<i>p</i>	CbP	CbD	CbP	CbD		
		Non-squamous	7.3	7.0	0.63	7.8	7.5	0.77	6	4.1	2.8
Socinski et al. [16]	OS (months)	Cbp		CbD	Time to progression (months)			Rate response			
		12.7	9.2		CbP	CbD	Complete response (%)	2.8	0		
					6	4.1	Partial response (%)	19.4	27.1		
							Stable disease (%)	55.6	30		
							Response duration (months)	5.5	5.4		
Rodriguez-Pereira et al. [17]	Pemetrexed/Cb	OS (months)		14.9	Docetaxel/Cb		14.7	p HR			
		PFS (months)	5.8			6.0	0.933				
		DoR (months)	5.5			5.4	0.801				
		SWT 3-4	3.2			0.7	<0.001				
		SWT 4	12.2			2	<0.001				
		SWT clinica	3.6			1.3	<0.001				
Al-Saleh et al. [22]	HR (OS) favours experimental group = 0.88 [0.81-1.08]										

Table 6 Continued

Study	Study objective	Efficacy variables									
Chaleama et al. [18]	First-line therapy: maintenance	OS (months)			PSF (months)			Rate response (%)			
		Overall population	PMX	Placebo	<i>p</i>	PMX	Placebo	<i>p</i>	PMX	Placebo	<i>p</i>
		Non-squamous	13.4	10.6	0.012	4.0	2.0	<0.001	52	33	<0.0001
		Adenocarcinoma	15.5	10.3	0.02	4.4	1.8	<0.0001	58	33	<0.0001
		Large cell	16.8	11.5	0.026	4.6	2.7	<0.0001	61	33	<0.0001
		Squamous	8.4	7.9	0.964	4.5	1.5	0.125	46	33	0.67
Belani et al. [19]	Overall quality of life	Pemetrexed			Placebo			pHR			
		Interference with daily life	6.51		3.98	<0.267					
		ESihs (%)	6.51		3.98	0.512					
Paz-Ares et al. [20]	Esihs (%)	PFS (months)			Rate response (%)*						
		PMX	Placebo	<i>p</i>	PMX	Placebo	<i>p</i>				
		79	74	>0.01	4.1	2.6	<0.001	Complete response (%)	0	0	NE
								Partial response (%)	3	0.6	0.18
								Stable disease (%)	69	59	0.039
Hanna et al. [21]	Second line therapy	Pemetrexed			Docetaxel			<i>p</i>			
		PFS median (months)	2.9		2.9	0.759					
		OS median (months)	8.3		7.9						
		Time to progression (months)	3.4		3.5						
	DoR (months)	4.6		5.3							

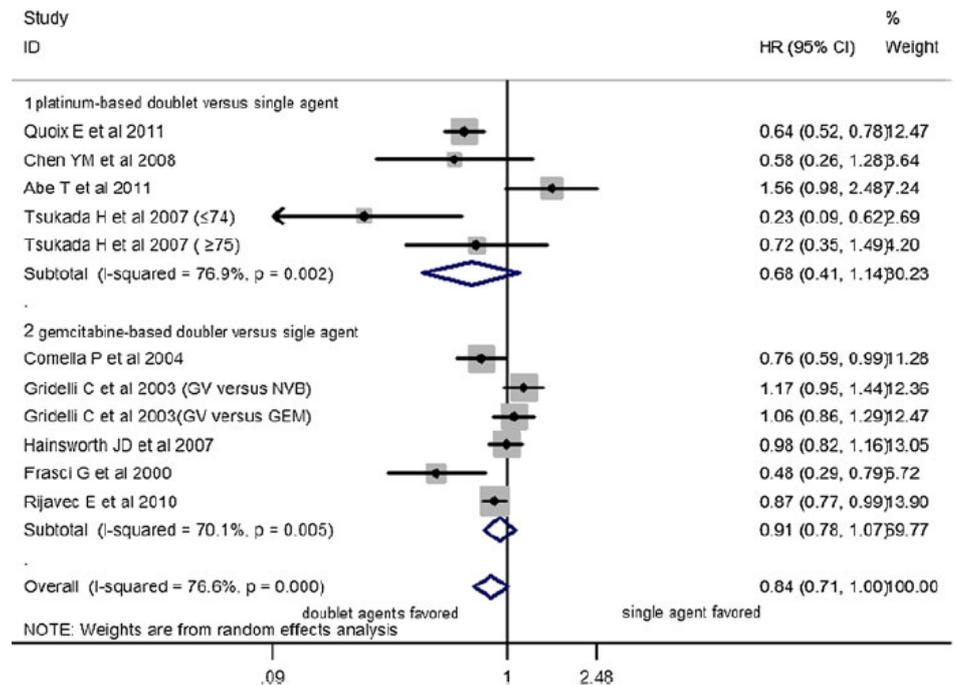
Cb carboplatin, CP cisplatin/pemetrexed, CG cisplatin/gemcitabine, CbP carboplatin/pemetrexed, CbG carboplatin/gemcitabine, CbD carboplatin/docetaxel, PMX pemetrexed, DoR response duration, QoL quality of life, OS Overall survival, PFS survival progression free, pHRp Hazard ratio, R response, SWT survival without toxicity

\* Patients with Complete response + Partial response + stable disease

# Disease control (6 weeks)

	<p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>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.</p>																																																																																																																																																															
<p><b>Qi WX et al, 2012 [22]</b></p> <p>Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>to perform a systematic review and meta-analysis of all randomized controlled trials that compared the efficacy of <b>doublet versus single third-generation cytotoxic agent</b> as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC).</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> elderly (older than 65 years) patients with advanced non-small-cell lung cancer. First-line</p> <p><b>Interventionen:</b> doublet cytotoxic agents</p> <p><b>Komparator:</b> single third-generation cytotoxic agent</p> <p><b>Endpunkte:</b> OS, TTP, ORR, Toxicity</p> <p><b>Methodik:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 1980-2011</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 10 (n= 2 510)</p>																																																																																																																																																															
	<p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>Table 1</b> Baseline characteristics of the eight trials comparing doublet with single agent for elderly patients with advanced NSCLC</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>References</th> <th>Years</th> <th>Patient age</th> <th>Chemotherapy regimens</th> <th>No. of patients</th> <th>Median TTP (months)</th> <th>Median PFS (months)</th> <th>Median OS (months)</th> <th>1-year SR (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Quoix et al. [18] (FRICT-0501)</td> <td>2011</td> <td>≥70</td> <td>CBP AUC = 6 d1 + PTX 90 mg/m<sup>2</sup>, d1,8,15 iv q.4.w. NVB 25 mg/m<sup>2</sup>, d1,8 iv q.3.w. or GEM 1,150 mg/m<sup>2</sup>, d1,8 iv q.3.w.</td> <td>225</td> <td>NA</td> <td>6.0</td> <td>10.3</td> <td>44.5</td> </tr> <tr> <td>Chen et al. [19]</td> <td>2008</td> <td>≥70</td> <td>NVB 22.5 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8 + DDP 50 mg/m<sup>2</sup> iv d1 q.3.w. NVB 25 mg/m<sup>2</sup>, d1,8 iv q.3.w.</td> <td>34</td> <td>5.2</td> <td>NA</td> <td>11.3</td> <td>47.2</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Comella et al. [20]</td> <td rowspan="3">2004</td> <td rowspan="3">≥70 or poor performance status</td> <td>GEM 1,000 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8 + NVB 25 mg/m<sup>2</sup> d1,8 iv q.3.w.</td> <td>68</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>9.7</td> <td>32%</td> </tr> <tr> <td>GEM 1,000 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8 + PTX 80 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.</td> <td>65</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>9.4</td> <td>44%</td> </tr> <tr> <td>GEM 1,200 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w. PTX 100 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.</td> <td>68</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>5.1</td> <td>29%</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Gridelli et al. [7] (MILES)</td> <td rowspan="3">2003</td> <td rowspan="3">≥70</td> <td>GEM 1,000 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8 + NVB 25 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.</td> <td>232</td> <td>19 weeks</td> <td>NA</td> <td>30 weeks</td> <td>30%</td> </tr> <tr> <td>GEM 1,200 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.</td> <td>233</td> <td>17 weeks</td> <td>NA</td> <td>28 weeks</td> <td>28%</td> </tr> <tr> <td>GEM 1,000 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8 + NVB 25 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w. NVB 30 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.</td> <td>232</td> <td>19 weeks</td> <td>NA</td> <td>30 weeks</td> <td>30%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Hainsworth et al. [21]</td> <td rowspan="2">2007</td> <td rowspan="2">&gt;65 or poor performance status</td> <td>GEM 800 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8,15 + TXT 30 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.</td> <td>174</td> <td>4.8</td> <td>NA</td> <td>5.5</td> <td>26%</td> </tr> <tr> <td>TXT 36 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.</td> <td>171</td> <td>2.9</td> <td>NA</td> <td>5.1</td> <td>24%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Frasci et al. [22]</td> <td rowspan="2">2000</td> <td rowspan="2">≥70</td> <td>GEM 1,200 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8 + NVB 30 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.</td> <td>60</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>29 weeks</td> <td>30%</td> </tr> <tr> <td>NVB 30 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.</td> <td>60</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>18 weeks</td> <td>13%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Rijavec et al. [23]</td> <td rowspan="2">2010</td> <td rowspan="2">≥70</td> <td>TXT 35 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8,15 + GEM 800 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.</td> <td>36</td> <td>3.9</td> <td>NA</td> <td>7.2</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>TXT 35 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.</td> <td>33</td> <td>7.4</td> <td>NA</td> <td>7.9</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Kampanizis et al. [24]</td> <td rowspan="2">2010</td> <td rowspan="2">≥70</td> <td>TXT 30 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8 + GEM 900 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.</td> <td>49</td> <td>3.17</td> <td>NA</td> <td>15.9</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>GEM 1,200 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.</td> <td>47</td> <td>2.53</td> <td>NA</td> <td>12.2</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Tsuikada et al. [25]</td> <td rowspan="2">2007</td> <td rowspan="2">≥70</td> <td>TXT 20 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8,15 + DDP 25 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.</td> <td>63</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>TXT 25 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.</td> <td>63</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Abe et al. [26]</td> <td rowspan="2">2011</td> <td rowspan="2">≥70</td> <td>TXT 20 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8,15 + DDP 25 mg/m<sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.</td> <td>139</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>13.3</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>TXT 60 mg/m<sup>2</sup> iv, d1 q.3.w.</td> <td>137</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>17.3</td> <td>NA</td> </tr> </tbody> </table> <p>CBP carboplatin, NVB vinorelbine, PTX paclitaxel, DDP cisplatin, GEM gemcitabine, TXT docetaxel, PFS progression-free survival, TTP time to progression, OS overall survival, NA not available</p>	References	Years	Patient age	Chemotherapy regimens	No. of patients	Median TTP (months)	Median PFS (months)	Median OS (months)	1-year SR (%)	Quoix et al. [18] (FRICT-0501)	2011	≥70	CBP AUC = 6 d1 + PTX 90 mg/m <sup>2</sup> , d1,8,15 iv q.4.w. NVB 25 mg/m <sup>2</sup> , d1,8 iv q.3.w. or GEM 1,150 mg/m <sup>2</sup> , d1,8 iv q.3.w.	225	NA	6.0	10.3	44.5	Chen et al. [19]	2008	≥70	NVB 22.5 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 + DDP 50 mg/m <sup>2</sup> iv d1 q.3.w. NVB 25 mg/m <sup>2</sup> , d1,8 iv q.3.w.	34	5.2	NA	11.3	47.2	Comella et al. [20]	2004	≥70 or poor performance status	GEM 1,000 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 + NVB 25 mg/m <sup>2</sup> d1,8 iv q.3.w.	68	NA	NA	9.7	32%	GEM 1,000 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 + PTX 80 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.	65	NA	NA	9.4	44%	GEM 1,200 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w. PTX 100 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.	68	NA	NA	5.1	29%	Gridelli et al. [7] (MILES)	2003	≥70	GEM 1,000 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 + NVB 25 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.	232	19 weeks	NA	30 weeks	30%	GEM 1,200 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.	233	17 weeks	NA	28 weeks	28%	GEM 1,000 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 + NVB 25 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w. NVB 30 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.	232	19 weeks	NA	30 weeks	30%	Hainsworth et al. [21]	2007	>65 or poor performance status	GEM 800 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 + TXT 30 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.	174	4.8	NA	5.5	26%	TXT 36 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.	171	2.9	NA	5.1	24%	Frasci et al. [22]	2000	≥70	GEM 1,200 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 + NVB 30 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.	60	NA	NA	29 weeks	30%	NVB 30 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.	60	NA	NA	18 weeks	13%	Rijavec et al. [23]	2010	≥70	TXT 35 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 + GEM 800 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.	36	3.9	NA	7.2	NA	TXT 35 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.	33	7.4	NA	7.9	NA	Kampanizis et al. [24]	2010	≥70	TXT 30 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 + GEM 900 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.	49	3.17	NA	15.9	NA	GEM 1,200 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.	47	2.53	NA	12.2	NA	Tsuikada et al. [25]	2007	≥70	TXT 20 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 + DDP 25 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.	63	NA	NA	NA	NA	TXT 25 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.	63	NA	NA	NA	NA	Abe et al. [26]	2011	≥70	TXT 20 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 + DDP 25 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.	139	NA	NA	13.3	NA	TXT 60 mg/m <sup>2</sup> iv, d1 q.3.w.	137	NA	NA	17.3	NA
References	Years	Patient age	Chemotherapy regimens	No. of patients	Median TTP (months)	Median PFS (months)	Median OS (months)	1-year SR (%)																																																																																																																																																								
Quoix et al. [18] (FRICT-0501)	2011	≥70	CBP AUC = 6 d1 + PTX 90 mg/m <sup>2</sup> , d1,8,15 iv q.4.w. NVB 25 mg/m <sup>2</sup> , d1,8 iv q.3.w. or GEM 1,150 mg/m <sup>2</sup> , d1,8 iv q.3.w.	225	NA	6.0	10.3	44.5																																																																																																																																																								
Chen et al. [19]	2008	≥70	NVB 22.5 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 + DDP 50 mg/m <sup>2</sup> iv d1 q.3.w. NVB 25 mg/m <sup>2</sup> , d1,8 iv q.3.w.	34	5.2	NA	11.3	47.2																																																																																																																																																								
Comella et al. [20]	2004	≥70 or poor performance status	GEM 1,000 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 + NVB 25 mg/m <sup>2</sup> d1,8 iv q.3.w.	68	NA	NA	9.7	32%																																																																																																																																																								
			GEM 1,000 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 + PTX 80 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.	65	NA	NA	9.4	44%																																																																																																																																																								
			GEM 1,200 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w. PTX 100 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.	68	NA	NA	5.1	29%																																																																																																																																																								
Gridelli et al. [7] (MILES)	2003	≥70	GEM 1,000 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 + NVB 25 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.	232	19 weeks	NA	30 weeks	30%																																																																																																																																																								
			GEM 1,200 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.	233	17 weeks	NA	28 weeks	28%																																																																																																																																																								
			GEM 1,000 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 + NVB 25 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w. NVB 30 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.	232	19 weeks	NA	30 weeks	30%																																																																																																																																																								
Hainsworth et al. [21]	2007	>65 or poor performance status	GEM 800 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 + TXT 30 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.	174	4.8	NA	5.5	26%																																																																																																																																																								
			TXT 36 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.	171	2.9	NA	5.1	24%																																																																																																																																																								
Frasci et al. [22]	2000	≥70	GEM 1,200 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 + NVB 30 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.	60	NA	NA	29 weeks	30%																																																																																																																																																								
			NVB 30 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.	60	NA	NA	18 weeks	13%																																																																																																																																																								
Rijavec et al. [23]	2010	≥70	TXT 35 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 + GEM 800 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.	36	3.9	NA	7.2	NA																																																																																																																																																								
			TXT 35 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.	33	7.4	NA	7.9	NA																																																																																																																																																								
Kampanizis et al. [24]	2010	≥70	TXT 30 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 + GEM 900 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.	49	3.17	NA	15.9	NA																																																																																																																																																								
			GEM 1,200 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8 q.3.w.	47	2.53	NA	12.2	NA																																																																																																																																																								
Tsuikada et al. [25]	2007	≥70	TXT 20 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 + DDP 25 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.	63	NA	NA	NA	NA																																																																																																																																																								
			TXT 25 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.	63	NA	NA	NA	NA																																																																																																																																																								
Abe et al. [26]	2011	≥70	TXT 20 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 + DDP 25 mg/m <sup>2</sup> iv, d1,8,15 q.4.w.	139	NA	NA	13.3	NA																																																																																																																																																								
			TXT 60 mg/m <sup>2</sup> iv, d1 q.3.w.	137	NA	NA	17.3	NA																																																																																																																																																								

**Overall survival (9 trials):** no statistically significant difference, HR of 0.84 (95% CI = 0.71–1.00, p = 0.053, I<sup>2</sup>=76.6%)



**1-year survival (6 trials)** statistically significant difference in favor of doublet therapy (RR = 1.17, 95 % CI = 1.02–1.35, p = 0.03, I<sup>2</sup>=47.1%)

**TTP (3 trials):**

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

**ORR (10 trials):**

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

**Toxicity:**

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

	<p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Our meta-analysis showed that doublet therapy was superior to single-agent therapy as first-line treatment for elderly patients with advanced NSCLC in terms of OS, TTP, ORR, and 1-year SR, but more hematologic toxicities and neurotoxicity were observed with doublet therapy. Due to significant heterogeneity between randomized trials, we performed a subgroup analysis based on different chemotherapy regimens. Similar results were found in platinum-based doublet therapy, although the OS benefit with doublet therapy was not significant. Furthermore, gemcitabine-based doublet significantly increased ORR compared with single agent, but it did not translate into an increase in survival benefit.</p> <p>Platinum-based doublet therapy might be considered as first-line treatment for older patients to improve efficacy, but the optimal drug dosage and treatment schedule should be investigated in future prospective clinical trials. Gemcitabine-based doublet therapy could be considered for elderly patients who were not suitable for platinum-based chemotherapy due to its tendency to improve OS and 1-year SR.</p>
<p><b>Russo A et al, 2009 [23]</b></p> <p>Gemcitabine-based doublets versus single-agent therapy for elderly patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a Literature-based Meta-analysis</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To assess the efficacy and tolerability of <b>gemcitabine-based doublets</b> compared with <b>single-agent chemotherapy</b> for elderly patients with NSCLC</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> elderly patients with stage IIIB/IV NSCLCs (individuals ages 65 through 79 years). First-line  <b>Intervention:</b> gemcitabine-based doublets  <b>Komparator:</b> third generation single-agent chemotherapy (vinorelbine, docetaxel, and paclitaxel)  <b>Endpunkt:</b> Survival, ORR, toxicity  <b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs  <b>Suchzeitraum:</b> 1966-2008  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 4 (n= 1.436)</p> <hr/> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>1-year survival:</b> no statistically significant difference (OR, 0.78; 95% CI, 0.57-1.06 [p=0.169])</p> <p><b>Overall response:</b> statistically significant difference in favor of doublets (OR, 0.65; 95% CI, 0.51-0.82 [p &lt;0 .001]).</p> <p><b>Toxicity:</b> gemcitabine-based doublets were associated with increases in thrombocytopenia (OR, 1.76; 95% CI, 1.12-2.76 [p=0.014]), but not in grade 3 or 4 hematologic or nonhematologic toxicities</p>

	<p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Gemcitabine-based doublets appeared to be effective and feasible compared with single agents in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC who were not suitable for full-dose, platinum-based chemotherapy</p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Beschreibung zur Evaluation der Qualität der eingeschlossenen Studien</li> <li>• Keine Angaben zu Interessenskonflikten</li> </ul>
<p><b>Shen et al, 2014 [24]</b></p> <p>Comparison between cisplatin plus vinorelbine and cisplatin plus docetaxel in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To compare the VC and DC regimens in the first-line treatment of advanced NSCLC</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> The patients involved were required to have pathological or cytological confirmation of advanced (stage IIIB/IV) NSCLC, with a performance status of 0-2 on the World Health Organization (WHO) scale, or a Karnofsky performance status of <math>\geq 80\%</math>.</p> <p><b>Intervention:</b> cisplatin plus vinorelbine (VC)</p> <p><b>Komparator:</b> cisplatin plus docetaxel (DC)</p> <p><b>Endpunkte:</b> 1-year survival rate , 2-year survival rate , safety</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> bis Mai 2013</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 9 RCTs (1 886)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Jadad Score</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Wurden durchgeführt</p> <hr/> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p>Patients receiving DC therapy exhibited a significantly higher response rate [relative risk (RR)=0.83, 95% CI: 0.73-0.95 and P=0.007] and 2-year survival rate (RR=0.65, 95% CI: 0.50-0.84 and P=0.001). However, the 1-year survival rate for the two cisplatin-based regimens were comparable (RR=0.90, 95% CI: 0.81-1.01 and P=0.07). Patients receiving the VC regimen more frequently developed grade 3/4 leucopenia, anemia and vomiting, whereas those receiving DC chemotherapy were more prone to grade 3/4 diarrhea. The incidence of grade 3/4 neutropenia, thrombocytopenia and nausea were similar between the two arms. In conclusion, our study indicated that DC is superior to the VC regimen in terms of tumor response rate, 2-year survival rate and safety for the first-line treatment of advanced NSCLC.</p>

	<p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>In conclusion, our study indicated that DC is superior to the VC regimen in terms of tumor response rate, 2-year survival rate and safety for the first-line treatment of advanced NSCLC.</p> <p><b>Limits:</b></p> <p>Our study was limited by the number and quality of the available RCTs. Although it may be difficult for phase II studies to produce reliable survival data, no significant heterogeneity was observed in the response rate or in the 1- and 2-year survival rates among the trials included in the analysis. This result of the 2-year survival analysis supports the decision to include all randomized phase II or III trials with prospectively recorded 2-year survival data. Furthermore, the survival data at 2 years of follow-up and some adverse effects were lacking in several trials, which may have led to a biased estimate.</p>
<p><b>Soria JC et al, 2013 [25]</b></p> <p>Systematic Review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding Bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To further assess the efficacy (in terms of OS and PFS) and toxicity of <b>bevacizumab</b> used in combination with platinum-based chemotherapy, compared with <b>chemotherapy</b> alone, in the first-line treatment of patients with advanced NSCLC</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> patients with inoperable locally advanced (stage IIIB), recurrent or metastatic NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b> first-line bevacizumab plus platinum-based chemotherapy</p> <p><b>Komparator:</b> chemotherapy alone (platinum-based) without bevacizumab</p> <p><b>Endpunkte:</b> OS, PFS</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> bis 04/ 2009</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 4 Phase II und III Studien (2 194)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> 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.</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Wurde durchgeführt</p>

### 3. Ergebnisdarstellung

**Table 1.** Characteristics of the four analysed trials of bevacizumab added to standard chemotherapy as the first-line treatment in patients with advanced NSCLC

Trial	Period of inclusion	Design, main inclusion/exclusion criteria, primary end point	Randomisation	Treatment arms <sup>a</sup>	N analysed /randomly patients
AVF-0757g [24]	May 1998–Sep 1999	Design: open-label, parallel-group, multicentre, blinded assessment phase II Inclusion criteria: histologically confirmed stage IIIB (with pleural effusion), stage IV or recurrent NSCLC; ECOG PS ≤2; life expectancy ≥3 months; no previous chemotherapy, biological therapy or radiotherapy. Exclusions included: CNS metastasis, therapeutic anticoagulation, uncontrolled hypertension Primary end point: PFS Tumour assessment: every three cycles (i.e. 9 weeks) for the first six cycles and every four cycles (12 weeks) thereafter	1:1:1	Bevacizumab 7.5 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Bevacizumab 15 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Carboplatin + paclitaxel	32/32 34/35 32/32
ECOG 4599 [21]	Jul 2001–Dec 2005	Design: open-label, parallel-group, multicentre, phase III Inclusion criteria: histologically or cytologically confirmed, predominantly non-squamous stage IIIB (with pleural effusion), stage IV or recurrent NSCLC; ECOG PS 0–1; no previous chemotherapy. Exclusions included: haemoptysis (≥2.5 ml per episode), tumours invading or abutting major blood vessels, CNS metastasis, therapeutic anticoagulation, uncontrolled hypertension Primary end point: OS Tumour assessment: every two cycles (i.e. every 6 weeks) for 24 weeks and then every three cycles thereafter	1:1	Bevacizumab 15 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Carboplatin + paclitaxel	434/434 444/444
AVAIL [22]	Feb 2005–Aug 2006	Design: double-blind, parallel-group, multicentre, international, phase III Inclusion criteria: histologically or cytologically confirmed, stage IIIB (with supraclavicular lymph node metastasis, or malignant pleural or pericardial effusion), stage IV or recurrent non-squamous NSCLC; ECOG PS 0–1; no previous chemotherapy. Exclusions included: haemoptysis (≥2.5 ml per episode), CNS metastasis, therapeutic anticoagulation, uncontrolled hypertension Primary end point: PFS Tumour assessment: every three cycles	1:1:1	Bevacizumab 7.5 mg/kg + cisplatin + gemcitabine Bevacizumab 15 mg/kg + cisplatin + gemcitabine Cisplatin + gemcitabine + placebo (low or high dose)	345/345 351/351 347/347
JO19907 [31]	Apr 2007– Mar 2008	Design: open-label, parallel-group, multicentre, phase II Inclusion criteria: previously untreated stage IIIB (with pleural and/or pericardial effusion and/or pleural dissemination), IV or recurrent non-squamous NSCLC; ECOG PS 0–1. Exclusions included: haemoptysis and CNS metastasis, uncontrolled hypertension Primary end point: PFS Tumour assessment: every 6 weeks for the first 18 weeks and every 9 weeks thereafter	2 <sup>b</sup> :1	Bevacizumab 15 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Carboplatin + paclitaxel	117/121 58/59

<sup>a</sup>Doses: carboplatin, dosed to a target area under the curve of 6 mg/ml/min; paclitaxel, 200 mg/m<sup>2</sup>; cisplatin, 80 mg/m<sup>2</sup>; gemcitabine, 1250 mg/m<sup>2</sup>. In all trials, treatment was administered in 3-week up to six cycles, or until disease progression or unacceptable toxicity. Patients who completed six cycles of bevacizumab-containing therapy in ECOG 4599, AVAIL and JO19907 then received best 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 six cycles. Patients in the control arms were permitted to receive bevacizumab (15 mg/kg) on disease progression.

<sup>b</sup>Experimental arm.

CNS, central nervous system; NSCLC, non-small-cell lung cancer; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, performance status; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Compared with chemotherapy alone, bevacizumab significantly prolonged OS (HR 0.90; 95% CI 0.81-0.99; P = 0.03), and PFS (0.72; 95% CI 0.66-0.79; P<0.001). Bevacizumab showed a significantly greater effect on OS in patients with adenocarcinoma versus other histologies (P = 0.02), and patients with body weight loss ≤5% versus >5% (P = 0.03). Bevacizumab significantly increased the risk of grade ≥3 proteinuria, hypertension, haemorrhagic events, neutropenia, and febrile neutropenia.

#### Overall survival (4 trials, 2.194 patients):

statistically significant difference in favor of bevacizumab plus chemotherapy, compared with chemotherapy alone, with HR of 0.90 (95% CI 0.81, 0.99; p = 0.03, I<sup>2</sup>=0%). No significant difference between the two Bevacizumab doses (7.5 mg, 15 mg).

#### PFS (4 trials, 2.194 patients):

statistically significant difference in favor of bevacizumab plus chemotherapy, compared with chemotherapy alone HR of 0.72 (95% CI 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

	<p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>The effect on OS was greater in adenocarcinoma, compared with other histological types, while that on OS and PFS was greater in patients with a loss in body weight of <math>\leq 5\%</math>, compared with <math>&gt; 5\%</math>.</p> <p>In conclusion, this meta-analysis of randomised studies indicates that bevacizumab significantly prolonged OS and PFS when added to standard platinum-based chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced NSCLC, with no unexpected toxicity patterns being evident.</p> <p><b>Limits:</b> Our analysis is limited by its use of summary data rather than data from the individual patients from each trial.</p>
<p><b>Wang F et al, 2011 [26]</b></p> <p>Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To define the efficacy of gefitinib in chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer.</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Chemotherapy-naive patients with NSCLC</p> <p><b>Intervention:</b> Gefitinib therapy as first-line</p> <p><b>Komparator:</b> Conventional therapy</p> <p><b>Endpunkt:</b> PFS, OS</p> <p><b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> up to 2011</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 7 (n=4 656)</p>

	<p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p>Gefitinib monotherapy versus platinum-doublet chemotherapy (4 Asian trials)</p> <p>Gefitinib combined with systemic chemotherapy (2 trials, most patients of with ethnicity)</p> <p>Gefitinib sequential therapy after chemotherapy (1 Asian trail)</p> <p><u>OS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with lung adenocarcinoma: statistically significant difference in favor of gefitinib monotherapy compared to chemotherapy. HR 0.89 (0.81, 0.99); p = 0.03</li> <li>• EGFR mutant treated with gefitinib monotherapy: no statistically significant difference</li> <li>• Combination of conventional chemotherapy with gefitinib: no statistically significant difference</li> </ul> <p><u>PFS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EGFR mutant treated with gefitinib monotherapy: statistically significant difference in favor of gefitinib monotherapy compared to chemotherapy HR 0.43 (0.32, 0.58) (p &lt; 0.001)</li> <li>• Patients with lung adenocarcinoma: statistically significant difference in favor of gefitinib monotherapy compared to chemotherapy HR 0.71 (0.60, 0.83) (p &lt; 0.001)</li> <li>• Patients without EGFR mutant: statistically significant difference in favor of chemotherapy compared to gefitinib monotherapy. HR 2.16 (1.17, 3.99) p = 0.01</li> <li>• Patients with lung non-adenocarcinoma: no statistically significant difference</li> </ul> <p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>First-line treatment with gefitinib conferred prolonged progression-free survival than treatment with systemic chemotherapy in a molecularly or histologically defined population of patients with non-small cell lung cancer, and improved survival in the subgroup of patients with lung adenocarcinoma.</p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>EGFR-TKIs nur bei nachgewiesener EGFR-Mutation zugelassen</i></li> </ul>
<p><b>Xu C et al, 2012 [27]</b></p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>We aimed to determine whether patients could be treated with <b>TKIs</b> based on clinical factors in the first-line setting</p>

Can EGFR-TKIs be used in first line treatment for advanced non-small cell lung cancer based on selection according to clinical factors? – A literature-based meta-analysis

## 2. Methodik

### **Population:**

IIIB/IV or post-operational recurrent NSCLC (including adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and large cell carcinoma) patients. First-line

### **Intervention:**

gefitinib, erlotinib monotherapy

### **Komparator:**

chemotherapy (mono or doublet)

### **Endpunkt:**

OS, PFS, ORR

### **Methode:**

systematic review and meta-analysis of RCTs

### **Suchzeitraum:**

bis 2011

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

10 (n=3.045)

### **Qualitätsbewertung der Primärstudien:**

k.A.

## 3. Ergebnisdarstellung

**Table 1 Characters of the eligible trials**

Author	Year	Pts	Treatment arm	Control arm
Unselected				
Lilenbaum, R. [10]	2008	103	Erlotinib	Paclitaxel + Carboplatin
Crino, L. (INVITE) [6]	2008	196	Gefitinib	Vinorelbine
Agarwal, S. [4]	2010	35	Gefitinib	Gemcitabine + Carboplatin
Gridelli, C. (TORCH)[15]	2010	760	Erlotinib	Vinorelbine + Carboplatin
Clinical-Selected				
Lee, J. S. (First-SIGNAL) [16]	2009	313	Gefitinib	Gemcitabine + Cisplatin
Mok, T. S. (IPASS) [17,18]	2009	780	Gefitinib	Paclitaxel + Carboplatin
EGFR mutation Selected				
Mitsudomi, T. (WJTOG3405) [19]	2010	177	Gefitinib	Docetaxel + Cisplatin
Maemondo, M. (NEJSG) [20]	2010	230	Gefitinib	Paclitaxel + Carboplatin
Mok, T. S. (IPASS) [17,18]	2009	261	Gefitinib	Paclitaxel + Carboplatin
Zhou, C. (OPTIMAL) [21]	2011	165	Erlotinib	Gemcitabine + Carboplatin
Rosell, R. (EURTAC) [22]	2011	174	Erlotinib	Platinum based

**Unselected trials:** Four studies of randomized NSCLC patients were based on no particular patient criteria in the first-line setting. Among them, three used gemcitabine, vinorelbine, or paclitaxel plus carboplatin.

### First line – unselected patients

- **Overall survival:** statistically significant difference in favor of chemotherapy. HR 1.35 [95% CI, 1.13–1.61]
- **PFS:** statistically significant difference in favor of chemotherapy. HR 1.29 [95% CI, 1.00–1.66]
- **Response rate:** statistically significant difference in favor of chemotherapy. RR 3.52 [95% CI, 2.41–5.15]

## 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Our meta-analysis indicates that among NSCLC patients, advanced NSCLC patients with EGFR gene mutations would benefit most from TKI treatment, especially in the first-line setting. Nevertheless, EGFR-TKI treatment is justified for patients with unknown EGFR status, those who cannot tolerate

	<p>chemotherapy owing to advanced age or who have poor performance status, and those with other medical conditions, when selected according to clinical factors.</p> <p><b>6. Hinweise durch FB Med:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>EGFR-TKIs nur bei nachgewiesener EGFR-Mutation zugelassen</i></li> </ul>
<p><b>Yu Y et al, 2012 [28]</b></p> <p>Non-platinum regimens of gemcitabine plus docetaxel versus platinum-based regimens in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>The aim was to compare the efficacy and toxicity of <b>gemcitabine plus docetaxel (GD)</b> with <b>platinum-based regimens</b> in patients with untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> cytologically or pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III-IV stage and patients must be chemotherapy naive</p> <p><b>Intervention:</b> gemcitabine plus docetaxel (GD regimens)</p> <p><b>Komparator:</b> cisplatin or carboplatin combined with a cytotoxic drug (platinum-based regimens)</p> <p><b>Endpunkt:</b> OS, TTP, ORR, toxicity</p> <p><b>Methode:</b> systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> up to 2011</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 9 (n=2 658)</p>

meta-analysis  
on 9  
randomized  
controlled trials

### 3. Ergebnisdarstellung

#### Overall survival (9 trials, 2658 patients):

no statistically significant difference, no heterogeneity

#### TTP (5 trials):

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

#### Response rate (8 trials):

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

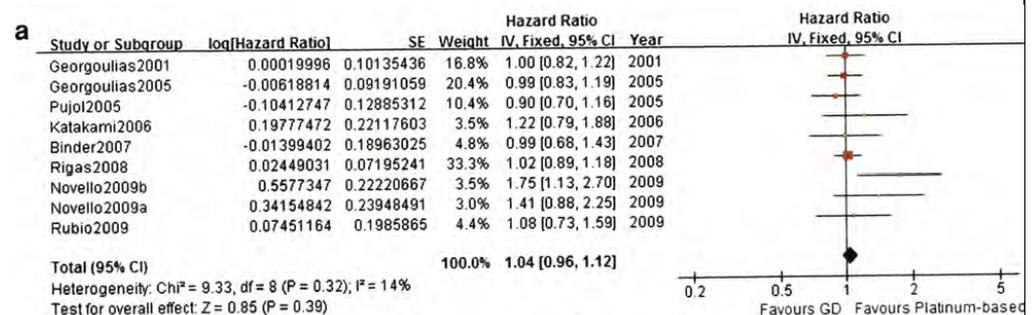


Fig. 2 The efficacy meta -analysis between gemcitabine plus docetaxel (GO) and platinum-based regimens. a The pooled HR for overall did not display a difference between the two groups (HR = 1.04. 95% CI = 0.96-1.12. p = 0.39).

### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In our meta-analysis, we found that the efficacy was comparable between GD regimens and platinum-based regimens according to overall survival and 1-year survival. Although platinum-based regimen had an advantage in TTP and ORR, the advantage was lost when the two trials used sequential regimens were removed.

Zhang et al,  
2012 [29]

Pemetrexed  
plus platinum  
or gemcitabine  
plus platinum  
for advanced  
non-small cell

### 1. Fragestellung

To systematically evaluate **pemetrexed/platinum** as first line treatment for advanced NSCLC.

### 2. Methodik

#### Population:

patients with stage IIIB or stage IV NSCLC. First-line

#### Intervention:

pemetrexed/platinum

lung cancer:  
final survival  
analysis from a  
multicentre  
randomized  
phase II trial in  
the East Asia  
region and a  
meta-analysis

**Komparator:**  
gemcitabine/platinum

**Endpunkte:**

OS, toxicity

**Methode:**

systematic review and meta-analysis of RCTs

**Suchzeitraum:**

up to 2010

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

3 (n= 2 412)

### 3. Ergebnisdarstellung

**Table 4** Characteristics of the trials included in the meta-analysis

Study	Total accrual	Treatment dose and schedule	Stage IV (%)	ECOG PS= 2 (%)	Non-squamous (%)	Female (%)	Median OS (95% CI) (month)	1-year survival rate (%)	2-year survival rate (%)
Scagliotti <i>et al.</i> (2008) <sup>7</sup>	1725	Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> plus cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> on d1, every 3 weeks for up to six cycles	76.2	0	71.7	29.8	10.3 (9.8, 11.2)	43.5	18.9
		Gemcitabine 1,250 mg/m <sup>2</sup> on d1 and d8, plus cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> on d1, every 3 weeks for up to six cycles	75.7	0	73.5	29.9	10.3 (9.6, 10.9)	41.9	14.0
Gronberg <i>et al.</i> (2009) <sup>8</sup>	436	Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> plus carboplatin AUC5 on d1, every 3 weeks for up to four cycles	71	22	74	44	7.3 (6.1, 8.6)	34	NR
		Gemcitabine 1,000 mg/m <sup>2</sup> on d1 and d8, plus carboplatin AUC5 on d1, every 3 weeks for up to four cycles	72	23	77	41	7.0 (5.8, 8.2)	31	NR
Zhang <i>et al.</i> (current study)	251	Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> plus cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> on d1, every 3 weeks for up to six cycles	64.6	0	82.7	38.6	15.3 (12.2, 18.9)	59.6	27.3
		Gemcitabine 1,000 mg/m <sup>2</sup> on d1 and d8, plus cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> on d1, every 3 weeks for up to six cycles	71.8	0	80.6	37.9	16.9 (14.6, 20.3)	65.9	27.9

AUC, area under concentration-time curve; CI, confidence interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NR, not reported; OS, overall survival.

#### Overall survival:

- Overall population: no statistically significant difference
- Female population: statistically significant difference in favor of pemetrexed/platinum (HR 0.81; 95% CI 0.69–0.96, significant heterogeneity)
- Non squamous cell lung cancer: statistically significant difference in favor of pemetrexed/platinum (HR 0.83; 95% CI 0.73–0.95, significant heterogeneity)
- Squamous cell lung cancer: statistically significant difference in favor of gemcitabine/platinum (HR 1.26; 95% CI 1.03–1.54, significant heterogeneity)

Groups	No. of patients		HR (95% CI)	Test for heterogeneity
	Pemetrexed /platinum	Gemcitabine /platinum		
Age				
Age < 65 years	650	677	0.99 (0.87, 1.12)	P = 0.746
Age ≥ 65 years	339	310	1.10 (0.59, 2.06)	
Gender				
Female	402	394	0.81 (0.69, 0.96)	P = 0.008
Male	806	810	1.04 (0.96, 1.13)	
Stage				
Stage IIIB	250	245	0.90 (0.73, 1.12)	P = 0.548
Stage IV	739	742	0.97 (0.86, 1.09)	
ECOG				
ECOG = 0	348	351	0.99 (0.74, 1.32)	P = 0.849
ECOG = 1	640	634	0.96 (0.84, 1.09)	
Squamous				
Squamous	266	253	1.26 (1.03, 1.54)	P = 0.001
Non-squamous	723	734	0.83 (0.73, 0.95)	
Overall	1208	1204	0.95 (0.86, 1.05)	
Test for overall effect: P = 0.340				
Test for heterogeneity: I <sup>2</sup> = 0.0%; P = 0.664				

Pooled treatment effect on overall survival within the major patient subgroups, as determined by meta-analysis. ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

**Toxicity:** pemetrexed-platinum treatment was associated with significantly lower ORs for leukopenia (OR 0.43; 95% CI 0.29-0.65; p < 0.0001), thrombocytopenia (OR 0.28; 95% CI 0.21–0.37; p < 0.001) and neutropenia (OR 0.57; 95% CI 0.45–0.74; p < 0.001).

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The meta-analysis confirmed that the histological subtype of lung cancer is an important predictor of treatment efficacy.

**Zhang JW et al, 2014 [30]**

The impact of both platinum-based chemotherapy and EGFR-TKIs on overall survival of advanced non—small cell lung cancer

#### 1. Fragestellung

To understand the impact of PBC and EGFR-TKIs on NSCLC prognosis, we evaluated the association between the receipt of both regimens and overall survival (OS) evaluate the association between the receipt of both regimens and overall survival (OS)

#### 2. Methodik

##### Population:

advanced NSCLC

##### Interventionen:

- platinum-based doublet chemotherapy (PBC)
- epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs)

##### Komparator:

Plazebo

##### Endpunkte:

OS

**Suchzeitraum:**

2001 bis 02/2012

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

15 (11 456)

Nur: prospective, randomized, controlled phase III clinical trials (und: the percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs was available in the trial and OS was reported)

**Qualitätsbewertung der Studien:**

k.A.

**Heterogenitätsuntersuchungen:**

k.A.

**3. Ergebnisdarstellung**

**Table 1. Characteristics of the trials included in the analysis**

First author/year	Study regimens	No. of Pts	PS (%)		Median age (years)	Stage (%)		PFS (months)	Female (%)
			0-1	≥ 2		IIIB	IV		
Mok TS/2010 [23]	Gefitinib	609	90	10	57	24.6	75.4	5.7	79.5
	TC	608	89.3	10.7	57	23.8	76.2	5.8	79.1
Okamoto I/2010 [21]	TC	281	100	0	63	24.2	75.8	4.8	23.5
	Carboplatin + S-1	282	100	0	64	24.1	75.9	4.1	23.0
Kubota K/2008 [22]	GN followed docetaxel*	196	100	0	64	17.0	83	5.5	27.0
	TC	197	100	0	65	17.0	83	5.8	31.0
Ohe Y/2007 [33]	IP	145	100	0	62	21.4	78.6	4.7	33.1
	TC	145	100	0	63	19.3	80.7	4.5	31.7
	GP	146	100	0	61	20.5	79.5	4.0	30.8
	NP	145	100	0	61	17.9	82.1	4.1	30.3
Kubota K/2004 [24]	DP	151	96	4	63	0	100	-	35.8
	Vindesine + cisplatin	151	96.7	3.3	64	0	100	-	31.8
Han JY/2012 [24]	Gefitinib	159	91.2	8.8	57	10.7	89.3	5.8	88.0
	GP	150	90.7	9.3	56.5	9.3	90.7	6.4	89.3
Lara PN Jr/2011 [26]	TC + vandimezan	649	99.7	-	62	8.2	91.8	5.5	37.9
	TC + placebo	650	98.8	-	61	9.1	90.9	5.5	37.7
Reck M/2010 [26]	Placebo + GP	347	100	0	59	23.0	77	6.1	36.0
	Bevacizumab7.5 + GP	345	100	0	57	22.0	78	6.7	35.0
	Bevacizumab15 + GP	351	100	0	59	23.0	77	6.5	38.0
Lynch TJ/2010 [27]	TC + C225	338	98	2	64	12.0	88	4.4	43.0
	TC	338	99	1	65	14.0	86	4.24	40.0
Pirker R/2009 [26]	NP + cetuximab	557	83	17	59	6.0	94	4.8	31.0
	NP	568	82	18	60	6.0	94	4.8	29.0
Tan EH/2009 [29]	NP	194	62.1	37.9	59.4	19.5	80.5	4.9	26.8
	DP	196	62.3	37.7	62.1	15.2	84.8	5.1	23.6
Scagliotti GV/2008 [8]	GP	830	99.9	NA	61.1	24.3	75.7	5.1	29.9
	AP	839	99.8	NA	61	23.8	76.2	4.8	29.8
Ramlaou R/2008 [40]	Bexarotene + NP	311	100	0	61	17.0	83.0	4.3	28.0
	NP	312	100	0	61	19.0	81.0	5.0	28.0
Blumenschein GR Jr /2008 [41]	TC + bexarotene	306	100	0	63	13.0	87.0	4.1	34.0
	TC	306	100	0	63	13.0	87.0	4.9	34.0
Sandler A/2011 [42]	TC + bevacizumab	417	100	0	NA	22.0	78.0	6.2	50.0
	TC	433	100	0	NA	26.0	74.0	4.5	42.0

The OS was positively correlated with the percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs (r = 0.797, P < 0.001).

The correlation was obvious in the trials in Asian populations (r = 0.936, P < 0.001) but was not statistically significant in the trials in predominantly Caucasian populations (r = 0.116, P = 0.588).

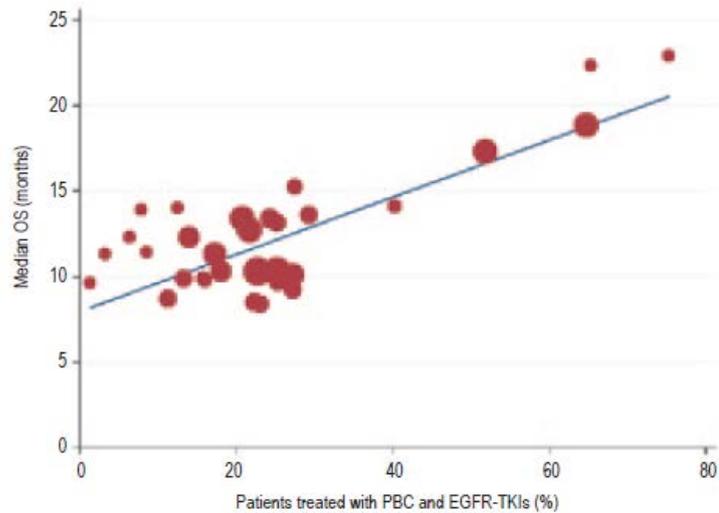


Figure 2. Linear regression curve showing positive correlation between the percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs during the course of treatment and the OS ( $r = 0.797$ ,  $R^2 = 0.636$ ,  $P < 0.001$ ) in all selected trials. Mathematic equation of regression (based on a weighted model):  $OS \text{ (months)} = 8.01 + 16.7 \times (\text{percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs})$ .

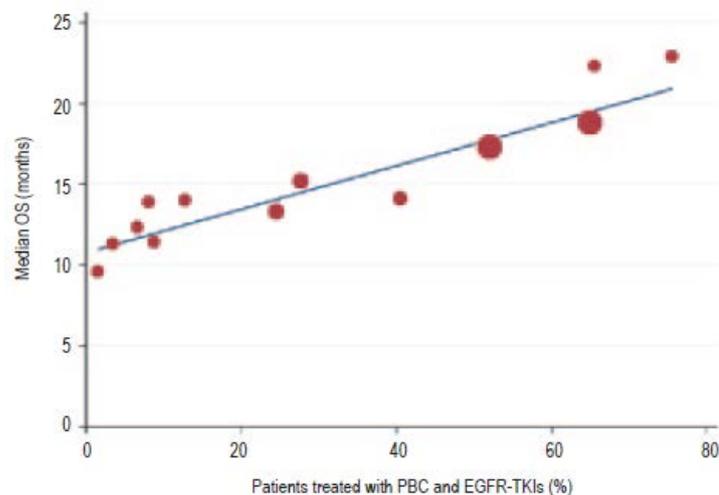


Figure 3. Linear regression curve showing positive correlation between the percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs during the course of treatment and the OS ( $r = 0.936$ ,  $R^2 = 0.876$ ,  $P < 0.001$ ) in Asian trials. Mathematic equation of regression (based on a weighted model):  $OS \text{ (months)} = 10.82 + 13.42 \times (\text{percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs})$ .

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

These results suggest that treatment with PBC and EGFR-TKIs may provide a survival benefit to patients with advanced NSCLC, highlighting the importance of having both modalities available for therapy.

<p><b>Zhong N et al,</b> 2013 [31]</p> <p>Chemotherapy Plus Best Supportive Care versus Best Supportive Care in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta- Analysis of Randomized Controlled Trials</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>We performed a systematic review and meta-analysis to evaluate the effects of chemotherapy plus BSC versus BSC alone on survival of patients with NSCLC.</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> patients with NSCLC (Stage III/IV or advanced)</p> <p><b>Intervention:</b> chemotherapy and BSC</p> <p><b>Komparator:</b> BSC alone</p> <p><b>Endpunkte:</b> OS or treatment-related mortality</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> Nicht angegeben</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 16 RCTs (4 135)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> The quality of the trials was also assessed by pre-defined criteria using Jadad score</p> <p><b>Heterogenitätsuntersuchungen:</b> Durchgeführt (Sensitivitätsanalysen)</p>
--	---

### 3. Ergebnisdarstellung

Die folgende Abbildung stellt die Charakteristika der ausgewerteten Studien dar, inklusive der jeweils verglichenen Interventionen und der Bewertung der Studien nach Jadad-Score.

**Table 1.** Design and characteristic of trials included in our meta-analysis.

Source	No. of patients	Sex (male, %)	Mean age, y	Stage of disease	Intervention	Jadad score
H Anderson [17]	300	63.3	64.5	Locally advanced and metastatic NSCLC	Gemcitabine plus BSC; BSC	3
The ELCVIS Group [18]	154	87.0	74.0	IIIB or IV NSCLC	Vinorelbine; BSC	4
RL Woods [19]	188	81.9	61.0	Advanced NSCLC	Cisplatin and vindesine; BSC	2
By Frances A [8,20]	204	67.2	61.0	IIIA, IIIB or IV NSCLC	Docetaxel; BSC	4
M Ranson [21]	157	75.0	64.0	IIIB or IV NSCLC	Paclitaxel Plus BSC; BSC	3
SG Spiro [22]	725	65.5	74.0	Advanced NSCLC	cisplatin-based chemotherapy plus BSC; BSC	4
L Paz-Ares [23]	539	58.1	61.3	IIIB or IV NSCLC	Pemetrexed plus BSC; BSC	4
T Ciuleanu [24]	663	73.0	60.5	IIIB or IV NSCLC	Pemetrexed plus BSC; placebo plus BSC	5
K Roszkowski [25]	207	81.6	59.3	metastatic or non-resectable localized NSCLC	Docetaxel plus BSC; BSC	2
M Helsing [26]	150	59.0	64.0	Advanced NSCLC	Carboplatin, Etoposide plus BSC; BSC	3
G Cartel [27]	102	73.0	56.6	Stage IV NSCLC	Cisplatin, cyclophosphamide, mitomycin plus BSC; BSC	2
S Kaasa [28]	87	79.3	62.0	Inoperable, extensive NSCLC	Cisplatin, etoposide; symptomatic treatment	3
BR Cellerino [29]	123	96.7	60.5	Advanced NSCLC	Cyclophosphamide, epirubicin, cisplatin, methotrexate, etoposide, and lomustine; BSC	2
PA Ganz [30]	48	89.6	NG	advanced metastatic NSCLC	Cisplatin, vinblastine plus BSC; BSC	2
BE Rapp [31]	137	74.5	NG	Advanced NSCLC	vindesine and cisplatin/cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin; BSC	1
MH Cullen [32]	351	72.4	63	Unresectable NSCLC	Mitomycin, ifosfamide, cisplatin plus palliative care; palliative care	2

#### Ergebnisse zum Overall Survival:

Von den 16 Studien konnten aus 13 Studien Ergebnisse zum OS ermittelt werden. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombination aus Chemotherapie plus BSC versus BSC allein (HR, 0.76; 95%CI, 0.69–0.84; P<0.001) bei geringer Heterogenität (I<sup>2</sup>=24%, p=0,201).

#### Ergebnisse zu Nebenwirkungen/Unerwünschten Ereignissen:

Overall, we noted that treatment with chemotherapy plus BSC were associated with significant increase in the risks of neutropenia (RR, 31.01; 95%CI, 10.71–89.75; P<0.001, I<sup>2</sup>=0%), leukopenia (RR, 11.49; 95%CI, 3.50–37.69; P<0.001, I<sup>2</sup>=14%), anemia (RR, 3.85; 95%CI, 1.58–9.38; P=0.003, I<sup>2</sup>=12%), infection (RR, 2,10; 95%CI, 1,04–4.25; P=0.04, I<sup>2</sup>=10%), nausea/vomiting (RR, 3.82; 95%CI, 1.31–11.14; P=0.01, I<sup>2</sup>=47%), alopecia (RR, 15.84; 95%CI, 1,05–239.49; P00.05, I<sup>2</sup>=80%), and ankle swelling (RR, 2,64; 95%CI, 1.61–4.33; P<0.001, I<sup>2</sup>=0%). No other significant differences were identified between the effects of chemotherapy plus BSC and BSC alone.

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

Chemotherapy plus BSC increased the OS and reduced the 6-month, 12-month, and 2-year mortality of NSCLC patients.

Since nearly all the trials in our study included patients with stage III/IV disease or advanced NSCLC, the conclusions should be applicable only to patients with advanced or metastatic NSCLC.

#### **Limits:**

First, inherent assumptions were made for all meta-analyses, because the analyses used pooled data, either published or provided by the individual study; individual patient data or original data were unavailable, which did not allow us to perform more detailed analyses and to obtain more comprehensive results.

Second, treatments given in those trials included second generation, third generation, and the fourth generation chemotherapy regimens, which prevented us from exploring the association between the type of chemotherapy and survival outcomes.

Third, heterogeneity among the trials is another limitation of our study. We applied a random-effect model that took possible heterogeneity into consideration and performed subgroup analyses based on several important factors to further explore the source of heterogeneity.

Fourth, data on progression-free survival were rarely available in these trials; therefore, no conclusions could be drawn.

#### **5. Hinweise der FBMed**

- *Kein Suchzeitraum angegeben*
- *Es wird nicht dargestellt, welche Interventionen unter BSC subsummiert waren*

## 1. Leitlinien

<p><b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2014 [32]</b></p> <p>Management of lung cancer</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>13. In patients with NSCLC (locally advanced or metastatic disease), what is the most effective first line systemic anticancer therapy (chemotherapy, targeted therapy, EGFR Inhibitors)?</p> <p>Outcomes: Overall survival, progression-free survival, toxicity, quality of life</p>
	<p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie:</b></p> <p>systematische Recherche und Bewertung der Literatur, Entwicklung durch multidisziplinäre Gruppe von praktizierenden klinischen ExpertInnen, Expertenreview, öffentliche Konsultation</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>2005 - 2012</p> <p><b>LoE/GoR:</b></p> <p>Vgl. Anlage 1 dieser Synopse</p> <p><b>Sonstige methodische Hinweise</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• keine Empfehlung zur gesuchten Indikation</li><li>• Hintergrundtext (siehe unten) ohne Quellenangaben</li></ul>
	<p><b>Empfehlungen</b></p> <p><b>First line treatment</b></p> <p><u>Kernempfehlung</u></p> <p>Systemische Therapie: First line single agent tyrosine kinase inhibitors should be offered to patients with advanced NSCLC who have a sensitising <i>EGFR</i> mutation. Adding combination systemic anticancer therapy to a TKI confers no benefit and should not be used. (A)</p> <p><u>Molecular testing of predictive biomarkers in patients with NSCLC</u></p> <p>... Other molecular abnormalities which may be tested for include anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangement .... Drugs targeting these mutations are at various stages of development.</p> <p><u>First line therapy for patients with stage IIIB and IV NSCLC</u></p> <p>Results from a meta-analysis and systematic review demonstrate the benefit of SACT for patients with advanced non-small cell lung cancer (absolute improvement in survival of 9% at 12 months versus control). <b>(LoE 1++)</b></p> <p>Burdett S, Stephens R, Stewart L, Tierney J, Auperin A, Le Chevalier T, et al. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic</p>

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+)**

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

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

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

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

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

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

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

Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, Ung YC, Evans WK. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A systematic review. *J Thorac Oncol* 2010;5(2):260-74.

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

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

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

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

	<p>In patients with adenocarcinoma, overall survival was statistically superior for cisplatin/pemetrexed versus cisplatin/gemcitabine (n=847; 12.6 v 10.9 months). <b>(LoE 1+)</b></p> <p>Scagliotti GV, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, Martins R, et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. <i>Eur J Cancer</i> 2009;45(13):2298-303.</p> <p>EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective as first line treatment of advanced NSCLC in patients with sensitising <i>EGFR</i> 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&lt;0.0001) over SACT.230 In a European trial, the median PFS was 9.4 months in the erlotinib (TKI) group and 5.2 months in the doublet SACT group, (HR 0.42, 95% CI 0.27 to 0.64), p&lt;0.0001. <b>(LoE 1+)</b></p> <p>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. <i>Lancet Oncol</i> 2012;13(3):239-46.</p> <p><u>Recommendations</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• First line single agent tyrosine kinase inhibitors should be offered to patients with advanced NSCLC who have a sensitising <i>EGFR</i> mutation. Adding combination systemic anticancer therapy to a TKI confers no benefit and should not be used. (A)</li> <li>• Patients who have advanced disease, are performance status 0-1, have predominantly nonsquamous NSCLC and are <i>EGFR</i> mutation negative should be offered combination systemic anticancer therapy with cisplatin and pemetrexed. (A)</li> <li>• 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)</li> <li>• Platinum doublet systemic anticancer therapy should be given in four cycles; it is not recommended that treatment extends beyond six cycles. (A)</li> </ul>
<p><b>Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2013 [33]</b></p> <p>Non-small cell lung cancer stage IV</p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>What is the recommended first-line therapy for patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC)?</p> <p>What is the role for EGFR tyrosine kinase inhibitors in first-line treatment of patients with stage IV NSCLC?</p> <p><b>Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie:</b></p> <p>systematic literature search, evidence tables, AGREE used for retrieved guidelines, working group reviewed currency and acceptability of all</p>

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*

- *Kein formaler Konsensusprozess beschrieben*
- *Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben*
- *no direct industry involvement in the development or dissemination of this guideline*
- *authors have not been remunerated for their contributions*
- *Some members of the Alberta Provincial Thoracic Tumour Team are involved in research funded by industry or have other such potential conflicts of interest. However the developers of this guideline are satisfied it was developed in an unbiased manner.*

**Freitext/Empfehlungen**

RECOMMENDATIONS

1. Whenever possible, patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) should be considered for eligibility in ongoing clinical trials.
2. Patients with a solitary metastasis as the basis for stage IV disease with good performance status and otherwise resectable and limited thoracic disease may benefit from more aggressive management, including surgical intervention and/or stereotactic radiotherapy.
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.
4. Therapy should be continued for four cycles in most patients, and not more than six cycles in responding patients.
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.

### **Treatments for ALK-Positive Rearrangements**

EML4-ALK fusion gene is present in approximately two to seven percent of such tumours, and is mutually exclusive with K-Ras and EGFR mutations.

**112.** Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. Aug 2 2007;448(7153):561-566.

ALK translocations have been noted in never-smokers, patients with adenocarcinoma and younger patients.

**113.** Kim DW, Ahn MJ, Shi Y, et al. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Paper presented at: 2012 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology 2012.

Patients with ALK translocations appear to be less sensitive to EGFR inhibitors and standard CT than those without.

**114.** Ramalingam SS, Owonikoko TK, Khuri FR. Lung cancer: New biological insights and recent therapeutic advances. *CA Cancer J Clin*. Mar-Apr 2011;61(2):91-112.

In a recent phase I study, Kwak and colleagues reported a response rate of 57 percent and a stable disease rate of 33 percent in 82 patients with advanced NSCLC who were treated with second-, third-, or fourth-line crizotinib.

**115.** Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. Oct 28 2010;363(18):1693-1703.

Lee et al conducted a retrospective analysis of 1 166 patients to investigate outcome rates of patients with advanced NSCLC who were managed in the pre-ALK inhibitor era. OS rates were compared across three groups: patients who were ALK-positive, patients who were EGFR-positive and patients who were ALK and EGFR wild types. The median OS rates in these groups were 12.2 months, 29.6 months and 19.3 months, respectively. Median PFS rates were similar in all groups although PFS rates for patients who received EGFR TKIs was shorter in ALK-positive patients compared to other groups.

**116.** Lee JK, Park HS, Kim DW, et al. Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. Jul 15 2012;118(14):3579-3586.

In the pre ALK-inhibitor era, therefore, ALK-positive patients experienced shorter survival on par with wild type patients. In addition, ALK-positive patients were more resistant to EGFR TKI treatment than wild type patients.

Recently, a phase II clinical trial by Kim et al (see above) and a phase III clinical trial by Shaw et al. investigated the efficacy and safety of crizotinib; building off the results from an earlier phase I, single-arm clinical trial by Camidge et al. In the study by Kim et al, published as an abstract at the ASCO 2012 conference, patients with ALK-positive NSCLC were given 250mg BID crizotinib in three-week cycles. An ORR of 53% and 12-week DCR of 85% was observed with a median PFS of 8.5 months. Significant improvements in post-treatment pain, cough, and global QoL were reported. In the phase III clinical trial conducted by Shaw et al, also published as an abstract, this time at the ESMO 2012 conference, crizotinib was compared to standard CT for advanced NSCLC. Like before, 250mg BID crizotinib was administered to 173 patients with another 174 patients receiving either 500mg/m<sup>2</sup> PEM (57%) or 75mg/m<sup>2</sup> docetaxel (41%). Crizotinib prolonged PFS to median of 7.7 months from 3 months for those treated with standard CT (HR 0.49, CI 0.37-0.64, p<0.0001). The ORR was significantly higher in those treated with crizotinib (65% vs. 20%; p<0.0001). The OS data were still not mature. As there was significant crossover from the standard CT group to the crizotinib group it is possible that OS results may not significantly differ. That said, however, the authors believe crizotinib should be the new standard of care for individuals with ALK-positive advanced NSCLC.

**117.** Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (PROFILE 1007). Paper presented at: Congress of the European Society for Medical Oncology 2012/2012.

**118.** Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol*. Oct 2012;13(10):1011-1019.

As a result of these, and other promising results, the US FDA have approved crizotinib for patients with ALK-positive advanced or metastatic NSCLC.

**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.

The results of these early trials are promising, and, along with other clinical trials currently underway, may strengthen support for the role of prospective genotyping in the selection of therapy for patients with advanced NSCLC. Indeed, guidelines from the National Comprehensive Cancer Network and the European Society for Medical Oncology now recommend ALK gene rearrangement testing to better treat those patients with advanced NSCLC who are ALK-positive.

<p><b>Brodowicz T et al, 2012:</b></p> <p>Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer [34]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>It is the aim of the present consensus to summarize minimal quality-oriented requirements for individual patients with NSCLC in its various stages based upon levels of evidence in the light of a rapidly expanding array of individual therapeutic options.</p>
	<p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie:</b></p> <p>evidence-based consensus from experts from Europe and the United States based on systematic literature search</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>bis 12/2009</p> <p><b>LoE/GoR:</b></p> <p>Levels of Evidence [I–V] and Grades of Recommendation [A–D] as used by the American Society of Clinical Oncology</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Kein formaler Konsensusprozess beschrieben</i></li> <li>• <i>Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben</i></li> <li>• <i>14 author disclosures given, remaining authors have declared no conflicts of interest</i></li> </ul>
	<p><b>Freitext/Empfehlungen</b></p> <p><u>systemic therapy for advanced disease - first-line therapy - platinum-based chemotherapy</u></p> <p>conclusions:</p> <p>1 Platin-based doublets containing a third-generation cytotoxic drug is the treatment of choice in patients with advanced NSCLC, unless platinum is contraindicated [I,A].</p> <p>2 Cisplatin might be preferred in patients with good PS.</p> <p>3 Nonsquamous histology is a prerequisite for pemetrexed efficacy [I,B].</p> <p>4 Cisplatin doses of &lt;75–80 mg/m<sup>2</sup> every 3–4 weeks are recommended [I,B].</p> <p>5 Chemotherapy should be given for four to six cycles but stopped at disease progression [II,B].</p> <p><u>systemic therapy for advanced disease - first-line therapy - targeted therapies bevacizumab</u></p> <p>conclusions. The addition of bevacizumab to first-line chemotherapy (either carboplatin–paclitaxel or cisplatin–gemcitabine) of advanced nonsquamous NSCLC provides benefit in patients with good PS and age</p>

< 70 [I,B]. The dose of bevacizumab may be either 7.5 or 15 mg/kg every 3 weeks depending on the chemotherapeutic backbone.

systemic therapy for advanced disease - first-line therapy - targeted therapies cetuximab

conclusions. Despite these results, the US Food and Drug Administration label for cetuximab does not yet include NSCLC, and the EMA did not grant its use in this indication owing to modest benefits and associated toxicity. Nevertheless, addition of cetuximab to a platinum-based chemotherapy regimen is a treatment option in advanced NSCLC [I,B].

systemic therapy for advanced disease - first-line therapy - targeted therapies EGFR tyrosine kinase inhibitors

conclusions.

1 It is strongly recommended to test for EGFR-activating mutations [I,A].

2 In the absence of EGFR-activating mutations, chemotherapy remains the treatment of choice [I,A].

3 In patients with EGFR-activating mutations, treatment with gefitinib is the preferred treatment option [I,A].

Eastern Cooperative Oncology Group PS of two. Available data support the use of single-agent chemotherapy in patients with Eastern Cooperative Oncology Group PS of two. However, data are still insufficient to make a recommendation for or against using a combination of two cytotoxic drugs for patients with PS of two.

treatment in the elderly - conclusions: Single-agent therapy remains a reasonable option for unfit elderly patients [I,B], although clinical evidence does not support selection of a specific first line chemotherapy drug or combination based on age alone. However, the need for enhanced supportive care should be emphasized in this patient population.

targeted treatment options

...

3 Patients with EML4-ALK fusion tumors benefit from specific targeted therapy against EML4-ALK fusion. The role of routinely carried out EML4-ALK fusion testing for clinical practice is awaiting the results from ongoing clinical trials.

EML4-ALK fusion: The fusion gene EML4-Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) was first reported in NSCLC only a few years ago.

Soda M, Choi YL, Enomoto M et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature 2007; 448(7153): 561–566.

A clinical dose-escalation phase I study with an oral MET and ALK inhibitor PF-02341066 showed for NSCLC patients with tumors harboring an activating ALK gene fusion an objective RR of 64% and a disease control rate of 90%.

	<p>Bang Y, KE , Shaw AT, Kwak EL. Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2010; 28: 3.</p> <p>Although the ALK fusion either with EML4 or with other fusion partners is relatively infrequent in NSCLC (4%–5%), there still is a substantial number of patients who might have a significant clinical benefit from this well-tolerated therapy.</p> <p>Choi YL, Soda M, Yamashita Y et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. N Engl J Med 2010; 363(18): 1734–1739.</p>
<p><b>Ramnath et al, 2013 [35]</b></p> <p>Treatment of Stage III Non-small Cell Lung Cancer</p>	<p>Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines</p> <p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>updates the published clinical trials since the last American College of Chest Physicians guidelines to make treatment recommendations for this controversial subset of patients</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <p>Siehe <i>Socinski et al., 2013</i></p> <hr/> <p><b><i>Infiltrative Stage III (N2,3) Non-small Cell Lung Cancer</i></b></p> <p>2.3.1.</p> <p>In patients with infiltrative stage III (N2,3) non-small cell lung cancer (NSCLC) and performance status 0-1 being considered for curative-intent treatment, radiotherapy alone is not recommended (<b>Grade 1A</b>) .</p> <p>2.3.2.</p> <p>In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and performance status 0-1 being considered for curative-intent treatment, combination platinum-based chemotherapy and radiotherapy (60-66 Gy) are recommended (<b>Grade 1A</b>) .</p> <p><i>Remark:</i> Dose escalation of radiotherapy is not recommended (except in a clinical trial).</p> <p><i>Remark:</i> For patients with stage IIIB NSCLC, once daily thoracic radiotherapy plus platinum-based doublet chemotherapy is recommended.</p> <p>2.3.3.</p> <p>In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC, performance status 0-1, and minimal weight loss being considered for curative-intent treatment, concurrent chemoradiotherapy is recommended over sequential chemoradiotherapy (<b>Grade 1A</b>) .</p>

*Remark:* We cannot currently recommend for or against induction chemotherapy (ie, before) concurrent chemo-radiotherapy, and patients should be referred for clinical trials to answer this question.

*Remark:* We cannot currently recommend for or against consolidation chemotherapy (ie, after) concurrent chemo-radiotherapy, and patients should be referred to clinical trials to answer this question.

#### 2.3.4.

In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC with a complete response after treatment with concurrent chemo-radiotherapy, we suggest that prophylactic cranial irradiation should not be given (outside of a clinical trial) (**Grade 2C**).

#### 2.3.5.

In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and performance status 0-1 being considered for curative-intent treatment, treatment with neoadjuvant (induction) chemotherapy or chemo-radiotherapy followed by surgery is not recommended (**Grade 1C**).

#### 2.3.6.

In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and performance status 2 or those with substantial weight loss (> 10%), concurrent chemo-radiotherapy 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.

#### 2.3.7.

In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC, performance status 0-1, and minimal weight loss being considered for curative-intent treatment, a platinum-based doublet chemotherapy is suggested (**Grade 2C**).

*Remark :* An optimal agent to be combined with platinum cannot be defined; one should choose a regimen with an acceptable toxicity profile for the individual patient among several combinations that have demonstrated activity when used concurrently with radiation in stage III NSCLC.

#### 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**).

### **Adjuvant Therapy**

	<p>4.5.3.</p> <p>In patients with resected NSCLC (R0) who were found to have incidental (occult) N2 disease (IIIA) despite thorough preoperative staging and who have good performance status, adjuvant platinum-based chemotherapy is recommended (<b>Grade 1A</b>) .</p> <p><i>Remark</i> : We suggest this should typically involve a doublet regimen for 3 to 4 cycles initiated within 12 weeks.</p> <p>4.5.4.</p> <p>In patients with R0 resected NSCLC who were found to have incidental (occult) N2 disease (IIIA) despite thorough preoperative staging, sequential adjuvant radiotherapy is suggested when concern for a local recurrence is high (<b>Grade 2C</b>) .</p> <p><i>Remark</i> : Adjuvant postoperative radiotherapy reduces the incidence of local recurrence, but it is unclear whether it improves survival.</p> <p><i>Remark</i>: Adjuvant chemotherapy should be used initially followed by radiotherapy; concurrent chemo-radiotherapy is not recommended (except in a clinical trial).</p> <p>4.5.5.</p> <p>In patients with NSCLC who were found to have incidental (occult) N2 disease (IIIA) despite thorough preoperative staging and were incompletely resected (R1,2), combined postoperative concurrent chemotherapy and radiotherapy is suggested (<b>Grade 2C</b>) .</p> <p><i>Remark</i>: Incomplete resection (R1,2) does not appear to confer a survival benefit over no resection.</p>
<p><b>Socinski et al, 2013 [36]</b></p> <p>Treatment of Stage IV Non-small Cell Lung Cancer</p>	<p>Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines</p> <p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>to update the previous edition of the American College of Chest Physicians Lung Cancer Guidelines</p> <p>Stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) is a treatable, but not curable, clinical entity in patients given the diagnosis at a time when their performance status (PS) remains good.</p> <hr/> <p><b>1. Methodik</b></p> <p>A writing committee was assembled and approved according to ACCP policies as described in the methodology article of the lung cancer guidelines.</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>bis 12/2011</p> <p><b>LoE</b></p> <p>nicht ausgeführt, lediglich: Documentation and Appraisal Review Tool (DART)</p> <p><b>GoR</b> ACCP Grading System</p>

**Table 1—Strength of the Recommendations Grading System**

Grade of Recommendation	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Strength of Supporting Evidence	Implications
Strong recommendation, high-quality evidence (1A)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change 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 likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.

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

**Literatursuche:**

focused primarily on randomized trials, selected metaanalyses, practice guidelines, and reviews. In addition, phase 2 controlled studies that provided relevant information (eg, for toxicity or particular patient subgroups) were included.

**2. Empfehlungen**

**General Approach**

2.1.1. In patients with a good performance status (PS) (ie, Eastern Cooperative Oncology Group [ ECOG] level 0 or 1) and stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC), a platinum-based chemotherapy regimen is recommended based on the survival advantage and improvement in quality of life (QOL) over best supportive care (BSC) .**(Grade 1A)**

Remark: Patients may be treated with several chemotherapy regimens (carboplatin and cisplatin are acceptable, and can be combined with paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, pemetrexed or vinorelbine)

2.2.2. In patients with stage IV NSCLC and a good PS, two-drug combination chemotherapy is recommended. The addition of a third cytotoxic chemotherapeutic agent is not recommended because it provides no survival benefit and may be harmful. **(Grade 1A)**

### **First Line Treatment**

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

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

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

3.2.1.1. In patients with known epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and stage IV NSCLC, first-line therapy with an EGFR tyrosine kinase inhibitor (gefitinib or erlotinib) is recommended based on superior response rates, progression-free survival and toxicity profiles compared with platinum-based doublets (**Grade 1A**).

3.3.1.1. Bevacizumab improves survival combined with carboplatin and paclitaxel in a clinically selected subset of patients with stage IV NSCLC and good PS (nonsquamous histology, lack of brain metastases, and no hemoptysis). In these patients, addition of bevacizumab to carboplatin and paclitaxel is recommended (**Grade 1A**).

3.3.1.2. In patients with stage IV non-squamous NSCLC and treated, stable brain metastases, who are otherwise candidates for bevacizumab therapy, the addition of bevacizumab to firstline, platinum-based chemotherapy is a safe therapeutic option (**Grade 2B**).

*Remark:* No recommendation can be given about the use of bevacizumab in patients receiving therapeutic anticoagulation or with an ECOG PS of 2.

### **Special Patient Populations and Considerations**

5.1.1. In elderly patients (age > 69–79 years) with stage IV NSCLC who have good PS and limited co-morbidities, treatment with the two drug combination of monthly carboplatin and weekly paclitaxel is recommended (**Grade 1A**).

*Remark:* In patients with stage IV NSCLC who are 80 years or over, the benefit of chemotherapy is unclear and should be decided based on individual circumstances.

6.2.1. For patients with stage IV NSCLC with a PS of 2 in whom the PS is caused by the cancer itself, double agent chemotherapy is suggested over single agent chemotherapy (**Grade 2B**).

6.2.2. In patients with stage IV NSCLC who are an ECOG PS of 2 or greater, 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**).

<p><b>Ellis PM et al., 2014 [37]</b></p> <p>Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline</p>	<p>A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO)</p> <p><b>1. Fragestellungen</b></p> <p>1. In patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) who have not received any chemotherapy (chemo-naive), is first-line therapy with the epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib superior to platinum-based chemotherapy for clinical meaningful outcomes (overall survival, progression-free survival (PFS), response rate and quality of life)?</p> <p>4. What are the toxicities associated with gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib?</p> <hr/> <p><b>Empfehlungen</b></p> <p><b>Recommendation 1a</b></p> <p>First-line therapy with an EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) is not recommended in unselected (patients who have not undergone mutation testing) or clinically selected populations of patients. Available data would suggest that first-line EGFR TKI is inferior to platinum-based chemotherapy in this group of NSCLC patients.</p> <p>The use of clinical characteristics such as Asian ethnicity, female sex, adenocarcinoma histology and light/never smoking status is not recommended to select patients for first-line EGFR TKI therapy, as this strategy does not reliably select patients who have mutations.</p> <p><i>Key Evidence:</i></p> <p>Twenty-six randomized first-line studies in unselected and clinically selected populations were used to formulate this recommendation. The results of these trials showed no benefit for the use of an EGFR inhibitor in unselected and clinically selected patients</p> <p><b>Recommendation 4</b></p> <p>The most common toxicities from EGFR inhibitors were diarrhea and rash. Fatigue was also noted to be more prevalent with EGFR inhibitors. Rarer adverse events include interstitial lung disease (ILD). The newer TKIs (icotinib, dacomitinib and afatinib) were noted to have greater incidence of diarrhea, dermatitis and hepatotoxicity.</p> <p><b>Key Evidence</b></p> <p>Two randomized phase II trials , each involving more than 200 patients randomized to either 250 mg or 500 mg of gefitinib daily, identified that grade 3 or 4 toxicity was higher with the higher dose gefitinib. Interstitial lung disease-type events occurred in only one of the two trials, and only with 500 mg/day gefitinib (1% of patients) .</p>
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• One study comparing dacomitinib to erlotinib identified a greater predilection to diarrhea, dermatitis and paronychia with dacomitinib .</li> <li>• One study comparing icotinib to gefitinib identified a greater incidence of elevated liver transaminases with gefitinib (12.6% vs 8%).</li> </ul>
<p><b>Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2012 [38]</b></p> <p>Non-small cell lung cancer - stage III. Alberta Health Services</p>	<p><b>1. Fragestellungen</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. What are the recommended treatment options for patients with operable stage III non-small cell lung cancer?</li> <li>2. What are the recommended treatment options with curative intent for patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer?</li> <li>3. When is palliation recommended, and what are the recommend Update der Version von 2008</li> </ol> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie:</b></p> <p>systematic literature search, evidence tables, AGREE used for retrieved guidelines, working group reviewed currency and acceptability of all relevant literature, then circulated a draft of the updated guideline to entire provincial tumour team for final feedback and approval</p> <p><b>Population:</b></p> <p>NSCLC, adult patients over the age of 18 years</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>bis 2013</p> <p><b>LoE/GoR:</b></p> <p>no use of formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations</p> <p><b>Sonstige methodische Hinweise</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein formaler Konsensusprozess beschrieben</li> <li>• Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben</li> <li>• no direct industry involvement in the development or dissemination of this guideline</li> <li>• authors have not been remunerated for their contributions</li> </ul> <p><b>3. Empfehlungen</b></p> <p><b>Curative Intent Treatment for Inoperable Disease</b></p> <p>6. Combined concurrent chemo-radiation is recommended for inoperable stage III patients with good performance status (ECOG 0-2), minimal</p>

	<p>weight loss, good pulmonary reserve, and tumour and anatomy conformation permitting radical dose radiation without expected severe normal tissue toxicity.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin-based chemotherapy (with either etoposide or vinorelbine) and thoracic radiation of 55Gy in 25 fractions to 66Gy in 33 fractions is the recommended treatment option.</li> </ul> <p>7. For patients with borderline performance status or moderate weight loss (5-10%), concurrent or sequential chemo-radiation or higher dose hypofractionated radiation are options.</p> <p><b>Treatment for T1-3N2 Disease</b></p> <p>8. Concurrent chemo-radiation is recommended for pre-operatively diagnosed N2 disease. Cisplatin-based chemotherapy (with either etoposide or vinorelbine) and thoracic radiation of 55 Gy in 25 fractions to 66 Gy in 33 fractions is the recommended treatment option. Additional cycles of chemotherapy can be considered for bulky disease.</p> <p>9. In select patients, neoadjuvant chemoradiotherapy followed by lobectomy can be considered. Pre-operative pathologically diagnosed N2 disease is not recommended to undergo surgical resection alone.</p> <p>10. For patients with N2 disease discovered intra-operatively where complete resection of the lymph nodes and primary tumour is technically possible, completion of the planned lung resection is recommended.</p> <p>11. In patients with N2 disease discovered intra-operatively, platinum-based adjuvant chemotherapy is recommended. Adjuvant radiotherapy can be considered in select patients.</p> <p><b>Palliative Treatment for Inoperable Disease</b></p> <p>12. In patients where lung reserve precludes radical radiotherapy, palliative chemotherapy and/or palliative radiotherapy are recommended.</p> <p>13. Palliative chemotherapy options include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1st line: platinum-based doublets</li> <li>• 2nd line: docetaxel, erlotinib or pemetrexed</li> </ul> <p>14. For symptomatic patients with poor performance status (ECOG&gt;2) and/or significant weight loss (usually defined as &gt;10% in previous 3 months), radiotherapy for symptom palliation is recommended. Dose-fractionation schedule options include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20Gy in 5 fractions or 30Gy in 10 fractions</li> <li>• Single fractions of radiotherapy less than 10Gy may be appropriate in some clinical circumstances such as poor performance status or patient travel distance.</li> <li>• Split course radiation can also be used in select cases.</li> </ul>
	<p><b>1. Fragestellung</b></p>

<p><b>Azzoli et al, 2010 [39]</b></p> <p>American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer</p>	<p>To update its recommendations on the use of chemotherapy for advanced stage non-small-cell lung cancer (NSCLC), ASCO convened an Update Committee of its Treatment of Unresectable NSCLC Guideline Expert Panel. ASCO first published a guideline on this topic in 1997<sup>1</sup> and updated it in 2003.<sup>2</sup> The current version covers treatment with chemotherapy and biologic agents and molecular markers for stage IV NSCLC and reviews literature published from 2002 through May 2009.</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <p>The recommendations in this guideline were developed primarily on the basis of statistically significant improvements in overall survival (OS) documented in prospective RCTs. Treatment strategies demonstrated to improve only progression-free survival (PFS) prompted greater scrutiny regarding issues such as toxicity and quality of life.</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>2002 bis 07/2008</p> <p><b>GoR, LoE</b></p> <p>Keine Angabe in der zusammenfassenden Darstellung (vgl. Anlage 3)</p> <hr/> <p><b>3. Empfehlungen</b></p> <p>The recommendations are designated as follows: First-line therapy recommendations begin with A, second-line recommendations with B, third-line recommendations with C, and molecular analysis recommendations with D.</p> <p><b>First-Line Chemotherapy</b></p> <p>In this summary, the term chemotherapy refers to any anticancer drug, regardless of its mechanism of action (ie, cytotoxic and biologic drugs are included).</p> <p><b>Recommendation A1.</b> Evidence supports the use of chemotherapy in patients with stage IV non-small-cell lung cancer with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/Zubrod PS 0, 1, and possibly 2. (Note: Stage IV as defined by the International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project, for the seventh edition of the TNM Classification of Malignant Tumors.)</p> <p><b>Recommendation A2.</b> In patients with PS 0 or 1, evidence supports using a combination of two cytotoxic drugs for firstline therapy. Platinum combinations are preferred over nonplatinum combinations because they are superior in response rate, and marginally superior in OS. Nonplatinum therapy combinations are reasonable in patients who have contraindications to platinum therapy. Recommendations A8 and A9 address whether to add bevacizumab or cetuximab to first-line cytotoxic therapy.</p>
---	---

**Recommendation A3.** Available data support use of single-agent chemotherapy in patients with a PS of 2. Data are insufficient to make a recommendation for or against using a combination of two cytotoxic drugs in patients with a PS of 2.

**Comment.** PS is the most important prognostic factor for patients with stage IV NSCLC; patients with a PS of 0 to 1 live longer than patients with a PS of 2, regardless of therapy. Use of single-agent vinorelbine, docetaxel, or paclitaxel has led to improved survival in phase III comparisons versus best supportive care in patients with a PS of 0 to 2. Because of concerns about toxicity and drug tolerance, patients with stage IV NSCLC and a PS of 2 are routinely excluded from prospective trials of novel **Recommendation A4.** The evidence does not support the selection of a specific first-line chemotherapy drug or combination based on age alone.

**Comment.** Clinical trial data since the 2003 update reinforce the recommendation that age alone should not be used to select chemotherapy for patients with stage IV NSCLC. Older patients may experience more toxicity from cytotoxic chemotherapy than younger patients but may garner an equal amount of benefit. The guideline emphasizes that physiologic age and PS are more important in treatment selection.

**Recommendation A5.** The choice of either cisplatin or carboplatin is acceptable. Drugs that may be combined with platinum include the third-generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine. The evidence suggests that cisplatin combinations have a higher response rate than carboplatin and may improve survival when combined with third-generation agents. Carboplatin is less likely to cause nausea, nephrotoxicity, and neurotoxicity than cisplatin but more likely to cause thrombocytopenia.

**Comment.** Cisplatin is slightly more effective than carboplatin but also has more adverse effects. Therefore, either is acceptable, depending on the individual.

**Recommendation A6.** In patients with stage IV NSCLC, first-line cytotoxic chemotherapy should be stopped at disease progression or after four cycles in patients whose disease is not responding to treatment. Two-drug cytotoxic combinations should be administered for no more than six cycles. For patients who have stable disease or who respond to first-line therapy, evidence does not support the continuation of cytotoxic chemotherapy until disease progression or the initiation of a different chemotherapy before disease progression.

**Comment.** With the advent of drugs that improve survival for patients with progressive cancer after first-line chemotherapy (ie, second-line drugs), there is renewed interest in whether initiation of a non-cross-resistant drug immediately after completion of first-line therapy may improve survival. There have been some preliminary results on such a strategy, but until

more mature data are presented showing a survival benefit, these results suggest that PFS, but not OS, may be improved either by continuing an effective chemotherapy beyond four cycles or by immediately initiating alternative chemotherapy. The improvement in PFS is tempered by an increase in adverse effects from additional cytotoxic chemotherapy.

Special announcement:

The FDA approved a new indication for pemetrexed for maintenance therapy in patients with advanced NSCLC on July 2, 2009, when this guideline went to press. The data supporting this change were recently presented and were outside the scope of the comprehensive data review for this guideline. The recommendation on maintenance therapy in this guideline will be updated pending consideration of recently published relevant data.

**Recommendation A7.** In unselected patients, erlotinib or gefitinib should not be used in combination with cytotoxic chemotherapy as first-line therapy. In unselected patients, evidence is insufficient to recommend single-agent erlotinib or gefitinib as first-line therapy. The first-line use of gefitinib may be recommended for patients with activating *EGFR* mutations. If *EGFR* mutation status is negative or unknown, then cytotoxic chemotherapy is preferred (see Recommendation A2).

**Comment.** There is no current evidence that adding an epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor to cytotoxic chemotherapy as first-line treatment is beneficial. In addition, there is no current evidence that erlotinib monotherapy is beneficial in the first-line setting in unselected patients. There is evidence that first-line gefitinib monotherapy improves PFS and has less adverse events compared with carboplatin and paclitaxel in patients of Asian ethnicity who are former or light smokers or have never smoked. In a recent trial, patients with tumors with *EGFR* mutations receiving gefitinib experienced longer PFS, and those whose tumors lacked *EGFR* mutations had longer PFS with chemotherapy. The *EGFR* mutation status of most patients' tumors, however, is negative or unknown. Current evidence is insufficient to recommend the routine use of molecular markers to select systemic treatment for patients with metastatic NSCLC (Recommendation D1). In cases in which the *EGFR* mutation status is negative or unknown, cytotoxic chemotherapy is preferred.

**Recommendation A8.** Based on the results of one large phase III RCT, the Update Committee recommends the addition of bevacizumab, 15 mg/kg every 3 weeks, to carboplatin/ paclitaxel, except for patients with squamous cell carcinoma histologic type, brain metastases, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG PS greater than 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression.

	<p><b>Comment.</b> Because of bleeding events and deaths observed in earlier clinical trials using bevacizumab for NSCLC, use of this drug was restricted in phase III testing, which informed the list of exclusion criteria in the recommendation. A recent trial suggested that there may be differences in outcomes depending on which chemotherapy regimen is combined with bevacizumab and also suggested that a lower dose of bevacizumab may be as effective as a high dose; however, OS benefit has not yet been shown from combining bevacizumab with other cytotoxic chemotherapy regimens. The duration recommendation is based on the design of RCTs of bevacizumab. The optimal duration of bevacizumab beyond chemotherapy has not yet been determined.</p> <p><b>Recommendation A9.</b></p> <p>On the basis of the results of one large phase III RCT, clinicians may consider the addition of cetuximab to cisplatin/ vinorelbine in first-line therapy in patients with an EGFR-positive tumor as measured by immunohistochemistry. Cetuximab may be continued, as tolerated, until disease progression.</p> <p><b>Comment.</b> Eligibility for this phase III RCT required that all patients have their tumor tested for EGFR expression by immunohistochemistry and that at least one tumor cell stained positive. This trial showed a benefit in OS and response rate with the addition of cetuximab to this chemotherapy doublet. The OS benefit may not directly translate to all chemotherapy regimens. The duration recommendation is based on the design of RCTs on cetuximab. However, the optimal duration of treatment with cetuximab beyond chemotherapy is not known.</p>
<p><b>de Marinis F et al, 2011 [40]</b></p> <p>Treatment of advanced non-small-cell-lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>AIOT (Italian Association of Thoracic Oncology) produces up-to-date, clinical practice guidelines for the management of lung cancer in Italy. Guidelines were developed by answering clinically relevant questions. Here we report only major clinical issues concerning the management of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>Here we report only eight clinical questions regarding the management of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) which have been subsequently updated for this manuscript on December 2010.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p>Systematische Literatursuche und formaler Konsensusprozess</p> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>2004 bis 2009</p> <p><b>LoE, GoR</b></p>

**Table 1**  
Level of evidence and strength of recommendation.

Level of evidence		Strength of recommendation
Ia	Evidence from systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials	A
Ib	Evidence from at least one randomized controlled trial	
IIa	Evidence from at least one controlled study without randomization	B
IIb	Evidence from at least one other type of quasi-experimental study	
III	Evidence from observational studies	
IV	Evidence from expert committee reports or experts	C

### 3. Empfehlungen

Platinum-based (cisplatin or carboplatin) chemotherapy is the standard treatment for adult patients with advanced NSCLC, with good performance status (PS 0-1). Chemotherapy should be stopped at disease progression or after 4 cycles in patients who do not obtain an objective response, and continued for maximum 6 cycles in patients achieving an objective response. Treatment options are different according to tumour histotype (squamous versus non squamous).

#### **A. Treatment options for patients with squamous tumour**

Patients with advanced squamous NSCLC are eligible for firstline platinum-based doublets with a third-generation drug, with the exception of pemetrexed.

#### **B. Treatment options for patients with non-squamous tumours**

Patients with advanced non-squamous NSCLC are eligible for first-line platinum-based doublets with a third-generation drug, including pemetrexed. Bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel or cisplatin plus gemcitabine is a further option for patients considered eligible to this therapy. Carboplatin plus paclitaxel should be considered the chemotherapy backbone [or bevacizumab. (LoE IA GoR A)

#### **3.2. Question 2, Cisplatin or carboplatin for first-line treatment?**

Several randomized trials compared cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in advanced NSCLC. Those trials were Included in two meta-analyses. The one based on individual patient data showed a statistically significant increase in objective response rate with cisplatin. Difference in overall survival between the two drugs did not reach statistical significance, although carboplatin was associated with a statistically significant increase in mortality In patients with non-squamous tumours and in patients receiving third-generation regimens. As expected, cisplatin was associated with higher incidence of nausea, vomiting and renal toxicity, whilst carboplatin was associated with higher incidence of thrombocytopenia. Based on these data, cisplatin-containing third-

generation regimens represent the standard treatment for patients with advanced NSCLC.

#### 3.2.1. Recommendations

- Third-generation cisplatin-based regimens are recommended for the treatment of advanced NSCLC patients, with PS 0-1 and without major co-morbidities. Where the use of cisplatin is contraindicated third-generation carboplatin-based regimens are a valid therapeutic option. **(LoE IA, GoR A)**

#### 3.3.1. Recommendations

- Gefitinib is recommended as first-line therapy of patients with EGFR mutation positive NSCLC if EGFR analysis is recommended, if adequate tumour sample is available, especially in patients selected on the basis of clinical and/or pathological characteristics known to be associated with higher frequency of EGFR mutation (never or former smokers, adenocarcinoma). **(LoE IB, GoR A)**

#### 3.4.1. Recommendations

- in patients with advanced non-squamous NSCLC who have an objective response or a stable disease after completing first-line treatment consisting of 4 cycles of platinum-based chemotherapy, not including pemetrexed, maintenance therapy with pemetrexed can be considered (if allowed by reimbursement procedures) and discussed with patients. **(LoE B, GoR A)**
- in patients with adenocarcinoma advanced NSCLC who have stable disease after completing first-line chemotherapy consisting of 4 cycles of platinum-based chemotherapy, maintenance therapy with erlotinib can be considered (if allowed by reimbursement procedures) and discussed with patients. **(LoE B, GoR A)**

#### 3.5.1. Recommendations

- In elderly patients (older than 70 years) with advanced NSCLC, single-agent treatment with a third-generation drug is the recommended option for clinical practice. **(LoE IA, GoR A)**
- In elderly patients (older than 70 years) with advanced NSCLC and PS 0-1, without major co-morbidities and with adequate organ function, platinum-based chemotherapy with attenuated doses of cisplatin or carboplatin can be considered. **(LoE B; GoR A)**
- In elderly patients (older than 70 years), with EGFR mutation positive advanced NSCLC, gefitinib is the recommended treatment. **(LoE IA, GoR A)**

#### 3.6.1. Recommendations

- First-line chemotherapy is recommended in patients with advanced NSCLC and ECOG PS 2 because it is associated with a significant benefit in overall survival and quality of life, compared to BSC alone. **(LoE IA, GoR A)**
- Single-agent third-generation drug is a reasonable option. Combination chemotherapy with carboplatin or low doses of cisplatin is a reasonable alternative. **(LoE 1/B, GoR B)**
- In PS 2 patients, with EGFR mutation positive advanced NSCLC, gefitinib is the recommended treatment. **(LoE IB, GoR A)**

#### 3.7.1. Recommendations

- In patients with advanced NSCLC, after failure of first-line treatment,
- single-agent treatment with docetaxel or pemetrexed (the latter limited to non-squamous tumours) is recommended. **LoE IB, GoR A**
  - In patients with advanced NSCLC, progressing after first-line treatment, combination chemotherapy is not recommended. **LoE IA, GoR A**

### 3.8.1. Recommendations

- In patients with advanced NSCLC and EGFR mutation negative or unknown status, with progressive disease after first-line treatment chemotherapy (docetaxel or pemetrexed in non-squamous histology) or erlotinib should be offered. There are no conclusive data to help the choice between chemotherapy and erlotinib. (**LoE IB, GoR A**)
- In patients with advanced NSCLC, with progressive disease after second-line treatment erlotinib is the drug of choice, if not administered previously, because it is the only approved for use in clinical practice as third-line treatment (**LoE IB, GoR A**)

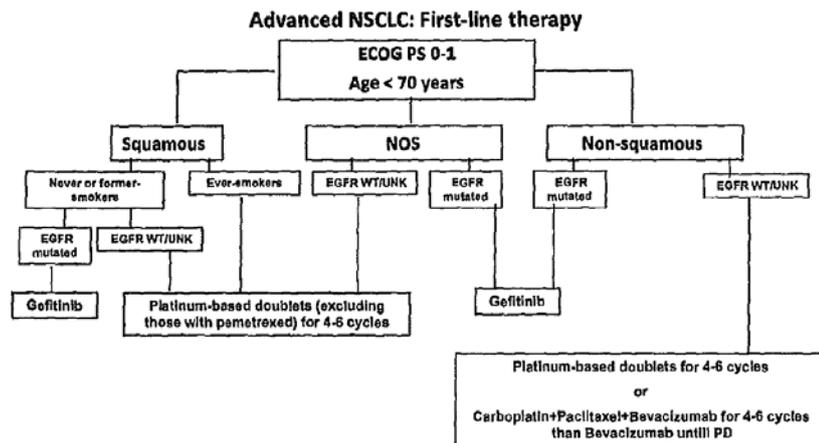


Fig. 1. Suggested algorithm for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NO otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).

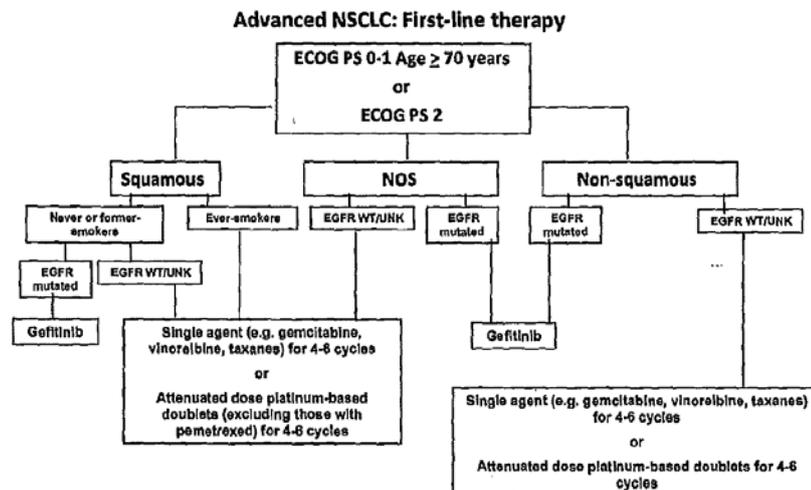
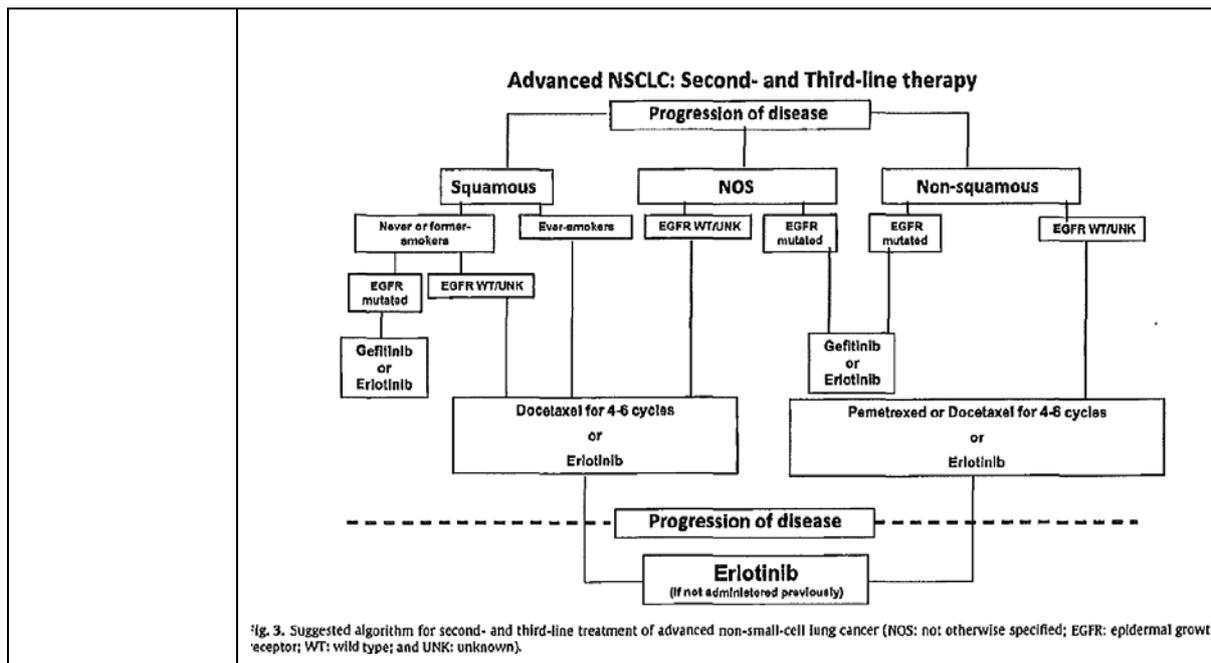


Fig. 2. Suggested algorithm for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in special patients population (ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology performance status; NOS: not otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).



**DGP, 2010 [41]**

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft

**Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Leitlinie ist die Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität von Patienten mit Lungenkarzinomen durch Optimierung des Einsatzes der derzeitigen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten in einem interdisziplinären Ansatz. Außerdem soll durch die Empfehlung präventiver Maßnahmen die Häufigkeit des Lungenkarzinoms reduziert werden.

**Methodik**

**Grundlage der Leitlinie:**

systematische Recherche, formale Konsensusprozesse

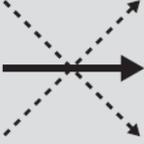
**Suchzeitraum:**

bis 06/2006

Der nachfolgende Zeitraum bis zur Veröffentlichung der Leitlinie wurde hinsichtlich relevanter Publikationen von den Arbeitsgruppen beobachtet. Relevante Literatur aus diesem Zeitraum wurde dann in der Leitlinie berücksichtigt, wenn es sich um Studien mit hoher Evidenzstärke (Evidenzgrad 1–2) oder Leitlinien handelte und sich neue Aspekte ergaben.

**LoE, GoR:**

Tab. 1 Beziehung zwischen Evidenz- und Empfehlungsgrad (modifiziert nach Oxford Center for Evidence-based Medicine 2001 und AWMF).

Evidenzgrad	Evidenz Therapeutische Studien	Diagnostische Studien	Konsensus Modifizierende Kriterien für Empfehlungsgrad	Empfehlungsgrad
1a	syst. Review von randomisierten kontrollierten klinischen Studien	syst. Review validierende Kohortenstudien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ethische Aspekte</li> <li>- Patienten-Präferenzen</li> <li>- klin. Relevanz, integr. Outcome</li> <li>- klinisch bedeutsame Abweichung von Studiensituation</li> </ul> 	A starke Empfehlung
1b	individ. randomisierte kontrollierte Studie (enges Konfidenzintervall)	validierende Kohortenstudie mit guten Referenzstandards		B mittelstarke Empfehlung
1c	Alle-oder-keiner-Prinzip	absolute Spezifität zum Einschluss oder absolute Sensitivität zum Ausschluss der Diagnose		C schwache Empfehlung
2a	systematische Review von Kohortenstudien	syst. Review von exploratorischen Kohortenstudien		D fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung
2b	individ. Kohortenstudie, randomisierte kontr. Studie geringerer Qualität	exploratorische Kohortenstudie mit guten Referenzstandards		
2c	Outcome-Research-Studie			
3a	syst. Review Fall-Kontroll-Studien	syst. Review von nicht-konsekutiven Studien		
3b	individ. Fall-Kontroll-Studie	nicht-konsekutive Studien		
4	Fallserie, Kohortenstudien und Fallkontrollstudien geringerer Qualität	Fall-Kontroll-Studie, schlechter oder nicht-unabhängiger Referenzstandard		
5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.		

**Sonstige methodische Hinweise:**

- Rechercheende liegt lange zurück (8 Jahre)
- LoE und GoR nicht direkt verknüpft
- Nach Prüfverfahren keine Interessenkonflikte festgestellt
- Keine Angaben zur Notwendigkeit von der Bestimmung von Markern vor Behandlung mit Gefitinib, Erlotinib
- Evidenztabelle (nur online) nicht verfügbar

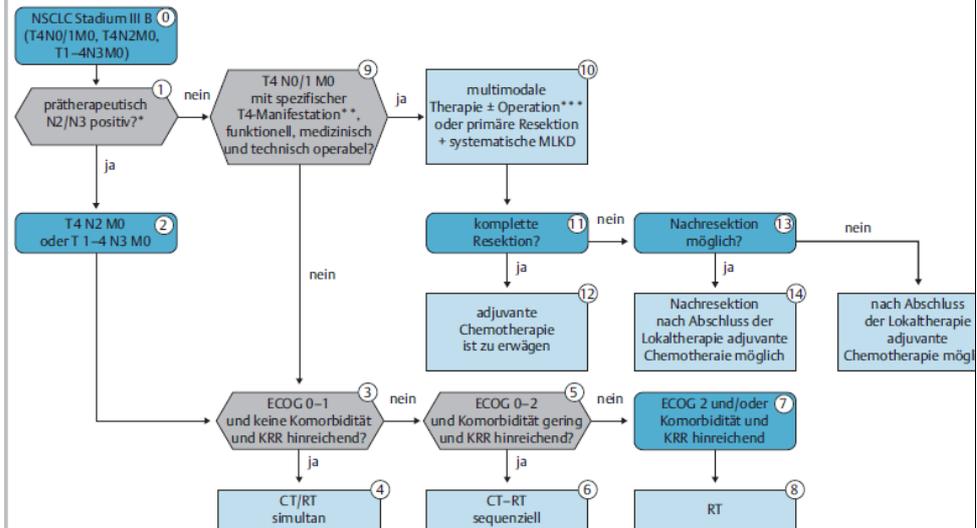
**Empfehlungen:**

**Zusammenfassende Empfehlungen zur Therapie im Stadium III**

- Die TNM-Stadienzusammenfassung in IIIA und IIIB unterschied technisch resektabel – jedoch prognostisch ungünstige – Tumorausbreitungen im Stadium IIIA von in der Regel technisch inoperablen Erkrankungsausdehnungen (Stadium IIIB). Weiterentwicklungen in Staging, Operationstechnik und multimodalen Ansätzen haben die Grenzen dieser Einteilung für therapeutische Entscheidungen gezeigt. Eine optimale Behandlungswahl für den einzelnen Patienten erfordert vor Therapiebeginn die interdisziplinäre Diskussion und Festlegung (zumindest Beteiligung von Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie und diagnostischer Radiologie) (**Empfehlungsgrad D**).
- Die Unterscheidung von Subgruppen speziell im Stadium IIIA (N2) ist für Therapiewahl und Prognose von großer Bedeutung (**Empfehlungsgrad B**).
- Eine adjuvante Chemotherapie wird im Stadium IIIA mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendisektion empfohlen (**Empfehlungsgrad A**).
- Ein Beginn der Chemotherapie nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion wird empfohlen (**Empfehlungsgrad D**).
- In der adjuvanten Chemotherapie wird die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen empfohlen (**Empfehlungsgrad A**). In

	<p>der Mehrzahl der positiven Studien wurde eine Kombination mit Vinorelbin verwendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten mit bedeutsamer Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen wird empfohlen, die adjuvante Chemotherapie in einem interdisziplinär ausgerichteten Behandlungskontext mit entsprechender Erfahrung in der Durchführung von multimodalen Therapien durchführen zu lassen (<b>Empfehlungsgrad D</b>).</li> <li>• Für Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung geprüft werden (<b>Empfehlungsgrad B</b>).</li> <li>• Die Bestrahlung sollte bis spätestens 4 Wochen nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie beginnen und eine Dosis von 50–60 Gy nach CT-gestützter 3-dimensionaler Bestrahlungsplanung umfassen. Komorbiditäten müssen bei diesem Vorschlag ausreichend berücksichtigt werden (<b>Empfehlungsgrad B</b>).</li> <li>• Patienten im Stadium IIIA3 sollten präferenziell im Rahmen von Studien zur weiteren Definition des Therapiealgorithmus behandelt werden (<b>Empfehlungsgrad D</b>).</li> <li>• Außerhalb von Studien können Patienten im Stadium IIIA3 und technisch resektabler Tumorausdehnung individuell mit einem Induktionsprotokoll (Induktionschemotherapie oder Induktionschemostrahlentherapie) behandelt und anschließend operiert werden (<b>Empfehlungsgrad B</b>). Grundsätzlich erfordern solche Behandlungsansätze zur sicheren Indikationsstellung vor Therapiebeginn eine interdisziplinäre Diskussion und Festlegung (zumindest Beteiligung von Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie Radioonkologie und diagnostischer Radiologie). Präoperativ soll die Indikation zur Resektion im interdisziplinären Kontext gleichermaßen überprüft werden. Die Durchführung sollte an Zentren mit entsprechender Erfahrung und hinreichendem Behandlungsvolumen erfolgen.</li> <li>• In der Subgruppe T4N0/1 des Stadiums IIIB ist die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei medizinischer und funktioneller Operabilität in folgenden Fällen möglich: Karinabefall, resektabler Trachealbefall, resektabler Befall des Atrium, Infiltration der V. cava oder der Pulmonalarterie, ipsilobäre Metastase im tumortragenden Lungenlappen (<b>Empfehlungsgrad B</b>).</li> <li>• Nach Operation und R0-Resektion sollte im Stadium IIIA3 bei alleiniger Induktionschemotherapie eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Bei Induktionschemostrahlentherapieprotokollen sollte nach R0-Resektion keine weitere postoperative Radiotherapie durchgeführt werden (<b>Empfehlungsgrad B</b>).</li> <li>• Patienten im Stadium IIIA3 – insbesondere bei multiplem N2-Befall – können gleichermaßen mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie (definitive Chemo-/ Radiotherapie) behandelt werden (<b>Empfehlungsgrad A</b>).</li> <li>• Patienten im Stadium IIIA4/IIIB sollten – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten (<b>Empfehlungsgrad A</b>).</li> <li>• Für selektionierte Patienten im Stadium IIIA4/IIIB kann im begründeten Ausnahmefall ein multimodaler Behandlungsansatz unter Integration der Operation (möglichst nur in Studien) erfolgen (<b>Empfehlungsgrad D</b>).</li> </ul>
--	---

- Im direkten Vergleich ist bei geeigneten Patienten die simultane Radio-/Chemotherapie der sequenziellen überlegen. Bei der Patientenselektion ist auf Komorbiditätsspektrum und Allgemeinzustand zu achten (**Empfehlungsgrad A**).
- Die Sequenz von Chemotherapie gefolgt von definitiver Strahlentherapie kann im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie sowohl medianes Überleben als auch 5-Jahres-Überlebensraten signifikant verbessern (**Empfehlungsgrad B**).
- Für die sequenzielle und simultane Chemostrahlentherapie sollten cisplatinbasierte Chemotherapieprotokolle gewählt werden (Kombinationspartner bei simultaner Therapie in der Regel Etoposid oder Vincalkaloid) (**Empfehlungsgrad B**).
- Sowohl bei der sequenziellen als auch simultanen Behandlung werden typischerweise zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie (Zyklusintervall 3–4 Wochen) appliziert (**Empfehlungsgrad B**).
- Angesichts des hohen systemischen Rezidivrisikos nach definitiver Chemostrahlentherapie kann im Einzelfall eine konsolidierende platinbasierte Kombinationschemotherapie aufgrund der im historischen Vergleich vielversprechenden Daten im Vergleichsarm einer großen randomisierten Phase-III Studie (INT 0139) durchgeführt werden (**Empfehlungsgrad D**).
- Im Vergleich zur alleinigen simultanen Chemo-/Radiotherapie ist der Stellenwert einer zusätzlichen konsolidierenden Chemotherapie in randomisierten Studien bisher allerdings nicht gegenüber Beobachtung belegt. Die zusätzliche Konsolidierung in Form der Monotherapie mit einem Taxan nach stattgehabter Radio-/Chemotherapie führt sogar zu deutlicher **und inakzeptabler Toxizität und wird nicht empfohlen (Empfehlungsgrad A)**.
- Die Strahlentherapie sollte typischerweise eine Dosis zwischen 60 und 66 Gy bei einmal-täglicher Fraktionierung haben (**Empfehlungsgrad A**). Die Zeitdauer hängt von der Einzelfraktionierung ab und liegt typischerweise bei 6–7 Wochen (Empfehlungsgrad B). Eine Unterbrechung der Strahlentherapie sollte vermieden werden (**Empfehlungsgrad C**). [...]



MLKD: Mediastinale Lymphknotendissektion; KRR: Kardiorespiratorische Reserve; CT/RT: Chemotherapie/Radiotherapie.  
 \* Staging gemäß Diagnostikkapitel.  
 \*\* Spezielle (technisch primär operable) T4-Manifestation: Karinabefall, resektabler Trachealbefall, resektabler Befall des Atriums, Infiltration der V. cava oder der Pulmonalarterie, ipsilobäre Metastase im tumortragenden Lungenlappen.  
 \*\*\* Multimodale Therapie mit Operation (OP); CT-OP; CT-RT/CT-OP; CT/RT-OP.  
 Grundsätzlich bedürfen solche Behandlungsansätze zur sicheren Indikationsstellung von vornherein der interdisziplinären Diskussion und Festlegung (Konferenz mit Dokumentation; Beteiligung von zumindest Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie und diagnostischer Radiologie). Die Durchführung sollte an Zentren mit entsprechender Erfahrung und hinreichendem Behandlungsvolumen erfolgen.

Abb. 11 Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIB.

### Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)

- Die Lebenszeit von Patienten im Stadium IIIB/IV ist begrenzt (Median 8–12 Monate). Von vornherein sollte in dieser Situation ein stabiler und zuverlässiger Betreuungskontext hergestellt werden. Dafür sollte auch der unmittelbare Zugang zu einem entsprechend ausgerichteten interdisziplinären Betreuungskontext ermöglicht werden (**Empfehlungsgrad D**).
- Neben der medizinischen Behandlung sollten im Rahmen des Aufklärungsgesprächs bzw. im fortlaufenden Gesprächskontakt die Möglichkeiten zur Rehabilitation, psychoonkologischen Unterstützung, Sozialberatung bzw. Unterstützung durch Selbsthilfegruppen angesprochen werden (**Empfehlungsgrad D**).
- Im Stadium IIIB/IV sollte zunächst geprüft werden, ob eine Erkrankungsmanifestation einer zeitnahen Intervention bedarf. Diese sollte dann rasch und vor Einleitung einer systemischen Therapie erfolgen. Der Zugang zu diesen Techniken und Verfahren muss für alle Patienten zeitnah gewährleistet sein (**Empfehlungsgrad D**).
- Bei Vorstellung in einem interdisziplinären Zentrum (Pneumologie; Radioonkologie; Thoraxchirurgie; Onkologie; diagnostische Radiologie; Ernährungsberatung und -therapie; psychologische Beratung und Betreuung; Sozialdienst; Palliativmedizin; im Bedarfsfall Tumororthopädie und Neurochirurgie) sollte eine zeitnahe Entscheidungsfindung und -umsetzung (interdisziplinäre Tumorkonferenz; Dokumentation der Therapiefestlegung) gewährleistet sein (**Empfehlungsgrad D**).

Diskussionspunkte: Für die **rezeptor- und ligandenspezifische Therapie** ist es notwendig, in Zukunft prädiktive Parameter zu entwickeln, die vorhersagen, welche Gruppen von Patienten von der Therapie am

ehesten profitieren. Ebenfalls ist eine Verbesserung der Therapieergebnisse

zum jetzigen Zeitpunkt mit den vorhandenen Substanzen am ehesten von pharmakogenomischen Ansätzen zu erwarten, die in prospektiven klinischen Studien mit standardisierten und validierten Nachweisverfahren erhoben werden sollten.

### **Empfehlungen**

- Bei Patienten im Stadium IIIB/IV in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) sollte eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie zur Verbesserung der Überlebenszeit, der Krankheitskontrolle und der Lebensqualität durchgeführt werden (**Empfehlungsgrad A**).
- Bei relevanter Komorbidität (Herzinsuffizienz; Niereninsuffizienz) kann Carboplatin statt Cisplatin eingesetzt werden. Alternativ kann dann auch eine platinfreie Kombination mit Drittgenerationszytostatika eingesetzt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- In der Erstlinienchemotherapie sollten 4 (–6) Zyklen gegeben werden. Es gibt derzeit keine konsistenten Daten, die im Hinblick auf die Überlebenszeit in der Erstlinienbehandlung eine Erhaltungskemotherapie unterstützen (**Empfehlungsgrad B**).
- Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2) bzw. mit Kontraindikationen gegen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie im Stadium IIIB/IV können eine Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum (z. B. Vinorelbin, Gemcitabin) erhalten (**Empfehlungsgrad A**).
- Bei Patienten im Stadium IIIB/IV (ECOG 0,1) mit Nicht-Plattenepithelkarzinom führt die Behandlung mit Bevacizumab zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung der Remissionsrate und der medianen Überlebenszeit bzw. des medianen progressionsfreien Überlebens. Bei selektionierten Patienten im Stadium IIIB/IV mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) kann daher – unter Berücksichtigung der Kontraindikationen – Bevacizumab in der Erstlinienbehandlung zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie eingesetzt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Die weitere Charakterisierung von Patientensubgruppen, die am besten profitieren, ist wünschenswert (**Empfehlungsgrad D**).
- Bei Patienten > 70 Jahre kann die therapieassoziierte Toxizität und Letalität unter Bevacizumab bedeutsam sein. Daher sollte bei älteren Patienten die Indikation besonders streng unter kritischer Würdigung der Komorbidität gestellt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Auch unter einer laufenden Therapie müssen regelmäßige Kontrollen erfolgen, um eine die Lebensqualität kompromittierende Symptomatik frühzeitig zu erkennen und zu behandeln (**Empfehlungsgrad B**).
- Unter einer laufenden Therapie sollten die Kontrolluntersuchungen in der Regel in 6-wöchigen Intervallen erfolgen. Nach abgeschlossener Therapie erfolgen Kontrollen nach klinischer Erfordernis, die Kontrollintervalle liegen in der Regel bei 6–12 Wochen (**Empfehlungsgrad D**).
- Bei Patienten im Stadium IIIB/IV führt die Behandlung mit Cetuximab zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Remissionsrate und der medianen Überlebenszeit. Bei Patienten im Stadium IIIB/IV kann Cetuximab in der Erstlinienbehandlung zusätzlich zur platinbasierten

	<p>Kombinationschemotherapie eingesetzt werden (<b>Empfehlungsgrad B</b>).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die weitere Charakterisierung von Patientensubgruppen, die am besten profitieren, sollte erfolgen (<b>Empfehlungsgrad D</b>). Zum Zeitpunkt der Publikation der Leitlinie ist Cetuximab nicht zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen.</li><li>• Bei Patienten mit aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors (insbesondere del. 19; exon 21 L858R) ist Gefitinib im Hinblick auf Remissionsrate und progressionsfreies Überleben in der Erstlinienbehandlung einer Chemotherapie signifikant überlegen (<b>Empfehlungsgrad B</b>). Gefitinib ist daraufhin bei positivem Mutationsstatus des EGF-Rezeptors in allen Therapielinien als eine mögliche Behandlungsoption zugelassen worden. In der zulassungsrelevanten Studie erfolgte die Analyse des Mutationsstatus bei Patienten mit einem Adenokarzinom und minimalem Nikotinkonsum (94 % Nieraucher).</li></ul>
--	--

## 2. Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>NICE, 2009 [42]</b> Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer</p>	<p><b>The manufacturer's submission</b></p> <p>In the submission the manufacturer compared pemetrexed plus cisplatin (pemetrexed/cisplatin) with gemcitabine plus cisplatin (gemcitabine/cisplatin). The manufacturer justified this choice of comparator with marketing data that suggest gemcitabine plus a platinum drug accounts for 80% of first-line NSCLC treatment, and the fact that according to a meta-analysis and clinical opinion cisplatin is the preferred platinum drug. The manufacturer identified gemcitabine plus carboplatin (gemcitabine/carboplatin) and docetaxel plus cisplatin (docetaxel/cisplatin) as additional comparators. The manufacturer stated that carboplatin is still commonly used in the UK because patients do not need the same hydration that is necessary with cisplatin. It also stated that docetaxel is used occasionally because it requires fewer infusions than gemcitabine.</p> <p><b>Guidance</b></p> <p>1.1 Pemetrexed in combination with cisplatin is recommended as an option for the first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) only if the histology of the tumour has been confirmed as adenocarcinoma or large-cell carcinoma.</p> <p>1.2 People who are currently being treated with pemetrexed for NSCLC but who do not meet the criteria in 1.1 should have the option to continue their therapy until they and their clinicians consider it appropriate to stop.</p>
---	--

## 3. Primärstudien

Da ausreichend Information aus aggregierter Evidenz vorliegt, wurde eine Suche nach Primärliteratur nicht durchgeführt.

### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

#### Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews) am 21.07.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees
#2	((non next small) or nonsmall) next cell next lung:ti,ab,kw
#3	tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or sarcoma* or cancer*:ti,ab,kw
#4	#2 and #3
#5	nsclc*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	#1 or #4 or #5
#7	#1 or #4 or #5 Publication Year from 2009 to 2014

#### Cochrane Library (Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 21.07.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees
#2	((non next small) or nonsmall) next cell next lung:ti,ab,kw )
#3	tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or sarcoma* or cancer*:ti,ab,kw
#4	#2 and #3
#5	nsclc*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	advanced or metastas* or metastat* or recurren* or ((3rd or third or 2nd or second) and line) or (stage next III*) or (stage next IV):ti,ab,kw
#7	(#4 or #5) and #6
#8	#1 or #7
#9	#1 or #7 Publication Year from 2009 to 2014

#### MEDLINE (PubMed) am 21.07.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	carcinoma, non small cell lung[MeSH Terms]
#2	(((((non[Title/Abstract]) AND small[Title/Abstract])) OR nonsmall[Title/Abstract])) AND cell[Title/Abstract] AND lung[Title/Abstract]
#3	(((((tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])
#4	(#2) AND #3
#5	nsclc*[Title/Abstract]
#6	(#4) OR #5
#7	(((((advanced[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract])) OR (((((3rd[Title/Abstract]) OR third[Title/Abstract]) OR

Suchschritt	Suchfrage
	2nd[Title/Abstract]) OR second[Title/Abstract])) AND line[Title/Abstract])) OR ((stage III*[Title/Abstract]) OR stage IV[Title/Abstract])
#8	(#6) AND #7
#9	(#1) OR #8
#10	(#9) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
#11	(#9) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
#12	(#10) OR #11
#13	(#12) AND ("2009/07/01"[PDAT] : "2014/07/21"[PDAT])

#### MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 21.07.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	carcinoma, non small cell lung[MeSH Terms]
#2	(((((non[Title/Abstract]) AND small[Title/Abstract])) OR nonsmall[Title/Abstract])) AND cell[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract]
#3	((((((((tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR sarcoma*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract])
#4	(#2) AND #3
#5	nsclc*[Title/Abstract]
#6	((#1) OR #4) OR #5
#7	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title])
#8	(#6) AND #7
#9	(#8) AND ("2009/07/01"[PDAT] : "2014/07/21"[PDAT])



## Literatur

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI-Off-Label-Use Teil A Ziffer III. Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie, Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers, Juli 2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2895/2014-07-17\\_AM-RL-VI\\_Carboplatin-haltige%20AM\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2895/2014-07-17_AM-RL-VI_Carboplatin-haltige%20AM_TrG.pdf), Zugriff am 22.07.2014.
2. **de Castria TB, da Silva Edina MK, Gois Aecio FT, Riera R**. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (8): CD009256.
3. **Azim HA, Jr., Elattar I, Loberiza FR, Jr., Azim H, Mok T, Ganti AK**. Third generation triplet cytotoxic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic overview. *Lung Cancer* 2009; 64 (2): 194-8.
4. **Botrel TE, Clark O, Clark L, Paladini L, Faleiros E, Pegoretti B**. Efficacy of bevacizumab (Bev) plus chemotherapy (CT) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2011; 74 (1): 89-97.
5. **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.
6. **Chen P, Wang L, Liu B, Zhang HZ, Liu HC, Zou Z**. EGFR-targeted therapies combined with chemotherapy for treating advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67 (3): 235-43.
7. **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.
8. **Gao G, Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q**. A meta-analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 65 (3): 339-44.
9. **Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, Ung YC, Evans WK**. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2010; 5 (2): 260-74.
10. **Grossi F, Aita M, Defferrari C, Rosetti F, Brianti A, Fasola G, Vinante O, Pronzato P, Pappagallo G**. Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach. *Oncologist* 2009; 14 (5): 497-510.
11. **Ibrahim EM**. Frontline gefitinib in advanced non-small cell lung cancer: Meta-analysis of published randomized trials. *Ann Thorac Med* 2010; 5 (3): 153-60.
12. **Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q**. Paclitaxel plus platinum or gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results from 6 randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2013; 18 (6): 1005-13.

13. **Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q.** Non-platinum doublets were as effective as platinum-based doublets for chemotherapy-naïve advanced non-small-cell lung cancer in the era of third-generation agents. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139 (1): 25-38.
14. **Ku GY, Haaland BA, de Lima LG, Jr.** Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III trials. *Lung Cancer* 2011; 74 (3): 469-73.
15. **Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM, Tan EH, Ho JC, Chu dT, Zaatar A, Osorio Sanchez JA, Vu VV, Au JS, Inoue A, Lee SM, GebSKI V, Yang JC.** Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105 (9): 595-605.
16. **Lee JK, Hahn S, Kim DW, Suh KJ, Keam B, Kim TM, Lee SH, Heo DS.** Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA* 2014; 311 (14): 1430-7.
17. **Morth C, Valachis A.** Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies. *Lung Cancer* 2014; 84 (3): 209-14.
18. **Brown T, Pilkington G, Bagust A, Boland A, Oyee J, Tudur-Smith C, Blundell M, Lai M, Martin SC, Greenhalgh J, Dundar Y, Dickson R.** Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013; 17 (31): 1-278.
19. **Health Technology Assessment.** Clinical and cost effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011; <http://www.hta.ac.uk/2238>, Zugriff am 22.08.2014.
20. **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.
21. **Perez-Moreno MA, Galvan-Banqueri M, Flores-Moreno S, Villalba-Moreno A, Cotrina-Luque J, Bautista-Paloma FJ.** Systematic review of efficacy and safety of pemetrexed in non-small-cell-lung cancer. *Int J Clin Pharm* 2014; 36 (3): 476-87.
22. **Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Lin F, Yao Y.** Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung* 2012; 190 (5): 477-85.
23. **Russo A, Rizzo S, Fulfaro F, Adamo V, Santini D, Vincenzi B, Gebbia N, Carreca I.** Gemcitabine-based doublets versus single-agent therapy for elderly patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a Literature-based Meta-analysis. *Cancer* 2009; 115 (9): 1924-31.
24. **Shen G, Bian G, Yu H, Gao M, Kang D, Shen G, Hu S.** Comparison between cisplatin plus vinorelbine and cisplatin plus docetaxel in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Clin Oncol* 2014; 2 (1): 146-50.

25. **Soria JC, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, Burcoveanu D, Fukuoka M, Besse B, Pignon JP.** Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013; 24 (1): 20-30.
26. **Wang F, Wang LD, Li B, Sheng ZX.** Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;
27. **Xu C, Zhou Q, Wu YL.** Can EGFR-TKIs be used in first line treatment for advanced non-small cell lung cancer based on selection according to clinical factors ? -- A literature-based meta-analysis. *J Hematol Oncol* 2012; 5 (1): 62.
28. **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;
29. **Zhang X, Lu J, Xu J, Li H, Wang J, Qin Y, Ma P, Wei L, He J.** Pemetrexed plus platinum or gemcitabine plus platinum for advanced non-small cell lung cancer: final survival analysis from a multicentre randomized phase II trial in the East Asia region and a meta-analysis. *Respirology* 2012;
30. **Zhang JW, Zhao YY, Guo Y, Xue C, Hu ZH, Huang Y, Zhao HY, Zhang J, Wu X, Fang WF, Ma YX, Zhang L.** The impact of both platinum-based chemotherapy and EGFR-TKIs on overall survival of advanced non--small cell lung cancer. *Chin J Cancer* 2013;
31. **Zhong C, Liu H, Jiang L, Zhang W, Yao F.** Chemotherapy plus best supportive care versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8 (34): -e58466.
32. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of lung cancer. A national clinical guideline. SIGN Publication No. 137, Stand: Februar 2014. Edinburgh (UK): SIGN 2014; <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf>, Zugriff am 22.07.2014.
33. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Non-small cell lung cancer stage IV, Stand: November 2013. Edmonton (CAN): Alberta Health Services 2013; <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf>, Zugriff am 22.07.2014.
34. **Brodowicz T, Ciuleanu T, Crawford J, Filipits M, Fischer JR, Georgoulas V, Gridelli C, Hirsch FR, Jassem J, Kosmidis P, Krzakowski M, Manegold C, Pujol JL, Stahel R, Thatcher N, Vansteenkiste J, Minichsdorfer C, Zochbauer-Muller S, Pirker R, Zielinski CC.** Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2012; 23 (5): 1223-9.
35. **Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, Diekemper R, Detterbeck FC, Arenberg DA.** Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl): e314S-e340S.
36. **Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, Sequist LV, Ireland B, Stinchcombe TE.** Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and

management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143 (5 Suppl): e341S-e368S.

37. **Cancer Care Ontario.** Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline, Stand: Mai 2014. Toronto: Cancer Care Ontario, 2014  
<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34353>, Zugriff am 22.7.2014.
38. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Non-small cell lung cancer - stage III. Calgary, Alb (CAN): Alberta Health Service (AHS) 2012;  
<http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lu003-nlscs-stage3.pdf>, Zugriff am 08.09.2014.
39. **Azzoli CG, Giaccone G, Temin S.** American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. J Oncol Pract 2010; 6 (1): 39-43.
40. **de Marinis F., Rossi A, Di MM, Ricciardi S, Gridelli C.** Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. Lung Cancer 2011; 73 (1): 1-10.
41. **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft.** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie (AWMF Leitlinien-Register Nr.020-007). Pneumologie 2010; 64 (Supplement 2): e1-e164.  
[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-007\\_S3\\_Praevention\\_Diagnostik\\_Therapie\\_und\\_Nachsorge\\_des\\_Lungenkarzinoms\\_lang\\_02-2010\\_02-2015.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007_S3_Praevention_Diagnostik_Therapie_und_Nachsorge_des_Lungenkarzinoms_lang_02-2010_02-2015.pdf), Zugriff am 08.09.2014.
42. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer (TA181). London (UK): NICE 2009;  
<http://www.nice.org.uk/guidance/TA181>, Zugriff am 22.08.2014.

## Anlage 1: Levels of Evidence and Grades of Recommendation, aus: SIGN 2014

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

## Anlage 2: Summary of Recommendations aus: Azzoli et. al 2010

Table 1. Summary of Recommendations	
Recommendation	Summary
<b>A. First-line chemotherapy</b>	
A1	Evidence supports use of chemotherapy in patients with stage IV* NSCLC with ECOG/Zubrod performance status of 0, 1, possibly 2
A2	In patients with performance status of 0 or 1, evidence supports using combination of two cytotoxic drugs for first-line therapy; platinum combinations are preferred over nonplatinum combinations because they are superior in response rate and marginally superior in OS; nonplatinum therapy combinations are reasonable in patients who have contraindications to platinum therapy; recommendations A8 and A9 address whether to add bevacizumab or cetuximab to first-line cytotoxic therapy
A3	Available data support use of single-agent chemotherapy in patients with performance status of 2; data are insufficient to make recommendation for or against using combination of two cytotoxic drugs in patients with performance status of 2
A4	Evidence does not support selection of specific first-line chemotherapy drug or combination based on age alone
A5	Choice of either cisplatin or carboplatin is acceptable; drugs that may be combined with platinum include third-generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine; evidence suggests cisplatin combinations result in higher response rates than carboplatin and may improve survival when combined with third-generation agents; carboplatin is less likely to cause nausea, nephrotoxicity, and neurotoxicity than cisplatin but more likely to cause thrombocytopenia
A6	In patients with stage IV NSCLC, first-line cytotoxic chemotherapy should be stopped at disease progression or after four cycles in patients whose disease is <b>stable but</b> not responding to treatment; two-drug cytotoxic combinations should be administered for no more than six cycles; <b>for patients with stable disease or response after four cycles, immediate treatment with alternative, single-agent chemotherapy such as pemetrexed in patients with nonsquamous histology, docetaxel in unselected patients, or erlotinib in unselected patients may be considered; limitations of this data are such that break from cytotoxic chemotherapy after fixed course is also acceptable, with initiation of second-line chemotherapy at disease progression</b>
A7	In unselected patients, erlotinib or gefitinib should not be used in combination with cytotoxic chemotherapy as first-line therapy; in unselected patients, evidence is insufficient to recommend single-agent erlotinib or gefitinib as first-line therapy; first-line use of gefitinib may be recommended for patients with activating <i>EGFR</i> mutations; if <i>EGFR</i> mutation status is negative or unknown, cytotoxic chemotherapy is preferred (see A2)
A8	On basis of results of one large phase III RCT, update committee recommends addition of bevacizumab (15 mg/kg every 3 weeks) to carboplatin/paclitaxel, except for patients with squamous cell carcinoma histologic type, brain metastases, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG performance status > 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension; bevacizumab may be continued as tolerated until disease progression
A9	On basis of results of one large phase III RCT, clinicians may consider addition of cetuximab to cisplatin/vinorelbine in first-line therapy in patients with <i>EGFR</i> -positive tumor as measured by immunohistochemistry; cetuximab may be continued as tolerated until disease progression
<b>B. Second-line chemotherapy</b>	
B1	Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when disease has progressed during or after first-line platinum-based therapy
B2	Evidence does not support selection of specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone
<b>C. Third-line chemotherapy</b>	
C1	When disease progresses on or after second-line chemotherapy, treatment with erlotinib may be recommended as third-line therapy for patients with performance status of 0 to 3 who have not received prior erlotinib or gefitinib
C2	Data are not sufficient to make recommendation for or against using cytotoxic drug as third-line therapy; these patients should consider experimental treatment, clinical trials, and best supportive care
<b>D. Molecular analysis</b>	
D1	Evidence is insufficient to recommend routine use of molecular markers† to select systemic treatment in patients with metastatic NSCLC
D2	To obtain tissue for more accurate histologic classification or investigational purposes, update committee supports reasonable efforts to obtain more tissue than that contained in routine cytology specimen

NOTE. Bold font indicates 2011 focused update changes.  
 Abbreviations: ASCO, American Society of Clinical Oncology; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR, epidermal growth factor receptor; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; RCT, randomized clinical trial; TKI, tyrosine kinase inhibitor.  
 \*As defined by the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project, for the 7th edition of the TNM Classification of Malignant tumors.<sup>10a</sup>  
 †In April 2011, ASCO issued a Provisional Clinical Opinion regarding EGFR testing; it will be incorporated into future updates of NSCLC guideline: On the basis of the results of five phase III RCTs, patients with NSCLC who are being considered for first-line therapy with an EGFR TKI (patients who have not previously received chemotherapy or an EGFR TKI) should have their tumor tested for *EGFR* mutations to determine whether an EGFR TKI or chemotherapy is appropriate first-line therapy (<http://www.asco.org/pco/egfr>).

