

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-260 Sugemalimab

Stand: Dezember 2025

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

Sugemalimab

[metastasiertes NSCLC, Erstlinie, in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie]

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“. Arzneimittel mit einer expliziten Zulassung zur Behandlung therapiebarer Mutationen bzw. für eine molekular stratifizierte Therapie (gerichtet gegen ALK, BRAF, EGFR, HER2, METex14, RET oder ROS1) werden nicht gelistet.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Atezolizumab (Beschlüsse vom 02.04.2020, 19.11.2021 und 20.03.2025) - Cemiplimab (Beschlüsse vom 20.01.2022 und 19.10.2023) - Durvalumab (Beschluss am 05.10.2023) - Ipilimumab (Beschluss vom 03.06.2021) - Nivolumab (Beschluss vom 03.06.2021) - Pembrolizumab (Beschlüsse vom 03.08.2017 und 19.09.2019) - Tislelizumab (Beschlüsse vom 18.06.2025) - Tremelimumab (Beschluss am 05.10.2023) Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use): Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten	

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Sugemalimab [metastasiertes NSCLC, Erstlinie, in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie]	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche
II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sugemalimab L01FF11 Cejemly	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Cejemly wird angewendet in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie als Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (Non small cell lung cancer, NSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder genomische ALK-, ROS1- oder RET-Tumoraberrationen.
Zytostatika:	
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Docetaxel L01CD02 generisch	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.
Etoposid	Kombinationstherapie folgender Malignome:

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

Sugemalimab

[metastasiertes NSCLC, Erstlinie, in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

L01CB01 Riboposid	Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %),
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...].
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
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.
Pemetrexed L01BA04 generisch	Pemetrexed ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.
Vindesin	Kombinationschemotherapie:

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

Sugemalimab

[metastasiertes NSCLC, Erstlinie, in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

L01CA03 Eldesine	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 generisch	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).
Antikörper:	
Atezolizumab L01FF05 Tecentriq	Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben. Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben. Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien).
Bevacizumab L01FG01 generisch	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer Platin-haltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie angewendet.

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

Sugemalimab

[metastasiertes NSCLC, Erstlinie, in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Cemiplimab L01FF06 Libtayo	LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), das PD-L1 (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für: ○ Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder ○ Patienten mit metastasiertem NSCLC. LIBTAYO ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für: ○ Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder ○ Patienten mit metastasiertem NSCLC
Durvalumab L01FF03 Imfinzi	IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.
Ipilimumab L01FX04 Yervoy	YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.
Nivolumab L01FF01 Opdivo	OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.

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

Sugemalimab

[metastasiertes NSCLC, Erstlinie, in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50\%$) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.
Tislelizumab L01FF09 Tevimbra	Tevimbra in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen NSCLC mit PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen bei erwachsenen Patienten, die: ○ ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen oder ○ ein metastasiertes NSCLC haben. Tevimbra in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des plattenepithelialen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die: ○ ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen, oder ○ ein metastasiertes NSCLC haben.
Tremelimumab L01FX20 Imjudo	Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-260 (Beratung nach § 35a SGB V)
Sugemalimab**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 24. Oktober 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
2.1 Cochrane Reviews	4
2.2 Systematische Reviews	4
2.3 Leitlinien	5
3 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	28
Referenzen	31
Anhang	32

Abkürzungsverzeichnis

ALK	anaplastische Lymphomkinase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor (engl. Epidermal Growth Factor Receptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	Non-Small-Cell Lung Cancer
OR	Odds Ratio
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
RET	Rear-ranged during transfection
ROS1	C-ros oncogene 1, receptor tyrosine kinase
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder genomische ALK-, ROS1- oder RET-Tumoraberrationen.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *nicht kleinzelliges Lungenkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 21.02.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2844 Referenzen. Am 02.10.2025 erfolgte eine zusätzliche Aktualisierung der iterativen Handsuche. Sie ergab 2 neue Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt fünf Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen. Ergebnisse

2.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten CR identifiziert.

2.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten SR identifiziert.

2.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2025 [2,3].

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 4.0

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update - Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2019-2022 dabei wurden mit Version 4.0 folgende therapeutische Kapitel aktualisiert:

- Kapitel "NSCLC I und II" (Kapitel 8.3): Aktualisierung neoadjuvante und adjuvante Therapien
 - Kapitel „NSCLC Stadium III“ (Kapitel 8.5): Aktualisierung neoadjuvante und adjuvante Therapien
 - Kapitel „NSCLC Stadium IV mit Treibermutationen“ (Kapitel 8.6.4): Aktualisierung des therapeutischen Spektrums
-
- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
 - Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
 - Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft teilweise zu;
 - Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
 - Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt - trifft zu;
 - Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

2018-2024

- Langversion 1.0/Leitlinienreport 1.0 (2018): PubMed und Cochrane, Webseiten von Leitlinienorganisationen sowie Internetrecherchen zw. Mai und Oktober 2014
- Langversionen 2.0, 2.1 und 2.2/Leitlinienreport 2.0 (2022): PubMed und Cochrane, Webseiten von Leitlinienorganisationen sowie Internetrecherchen in Dezember 2021; erstmals wurde eine Leitlinienadaptation zu bestehenden evidenzbasierten internationalen Leitlinien eingeführt;
- Langversion 3.0/Leitlinienreport 3.0 (2024): Übergang zu einem Living-Guideline-Konzept; nur für priorisierte Fragen erfolgte jeweils eine systematische Literaturrecherche in bibliographischen Datenbanken. Die Recherchen wurden im Februar 2024 abgeschlossen. Einige Kapitel, insbesondere das Kapitel zu interventionellen Verfahren, konnten nicht rechtzeitig innerhalb der Jahresfrist abgeschlossen werden.
- Langversion 4.0/Leitlinienreport 4.0 (2025): Es erfolgte lediglich eine Recherche nach Frühen Nutzenbewertungen auf den Webseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – zuletzt am 20.11.2024.

LoE

- Bei den Aktualisierungen der Leitlinie (2013-2023) wurde das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet.
- In den folgenden Aktualisierungen wurde das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2011 sowie zu einzelnen Fragen das GRADE-Systems (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

GoR

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung
A	Starke Empfehlung für oder gegen ein Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht
O	offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann

Tabelle 6: Kategorien der Konsensstärke

Konsensstärke	Beschreibung
Konsens	> 75-95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% Zustimmung der Stimmberechtigten
Starker Konsens	> 95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% Zustimmung der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie setzte auf einen abgestuften Aktualisierungsprozess, mit prioritärer Bearbeitung methodisch sowie klinisch relevanter Fragestellungen und Verschiebung komplexerer Kapitel.
- Die Evidenzbewertung basierte primär auf AMNOG-Dokumenten und ergänzend auf Expertenmeinung, ohne neue bibliographische Datenbankrecherchen.
- Einige Kapitel wie Prognosefaktoren, Therapiekontrolle und interventionelle Verfahren (z.B. zur Behandlung rezidivierender maligner Pleuraergüsse, Hämoptysen, Vena-cava-superior-Syndrom und tracheobronchialer Tumorobstruktion) konnten wegen fehlender oder unvollständiger Evidenz bei dieser Vorgehensweise nur unvollständig bearbeitet oder auf die Version 5 verschoben werden. Einige weitere Kapitel wie Strahlentherapie, dieselruß-, Ernährungsthemen, klinische und funktionelle Operabilität und Rehabilitation wurden bis zum nächsten Update ausgesetzt

Empfehlungen

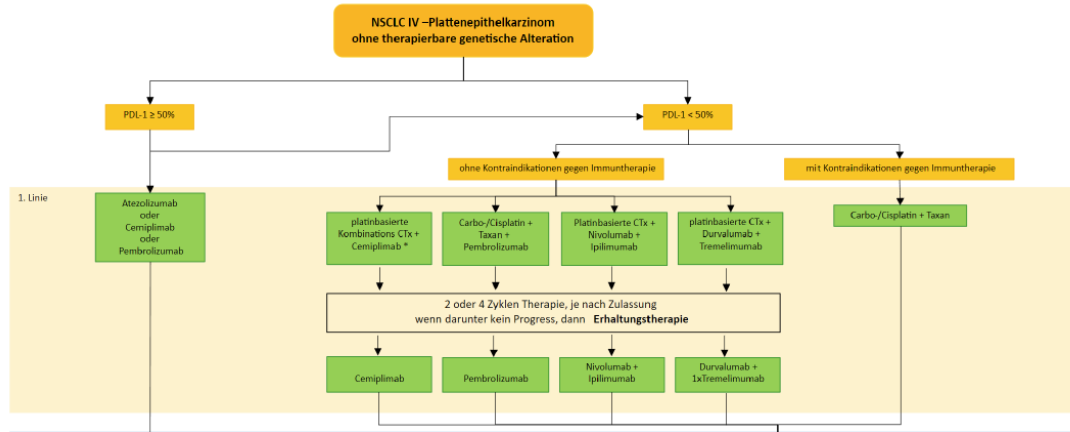


Abbildung 20: Flowchart NSCLC IV Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare Treibermutationen (Erstlinie)

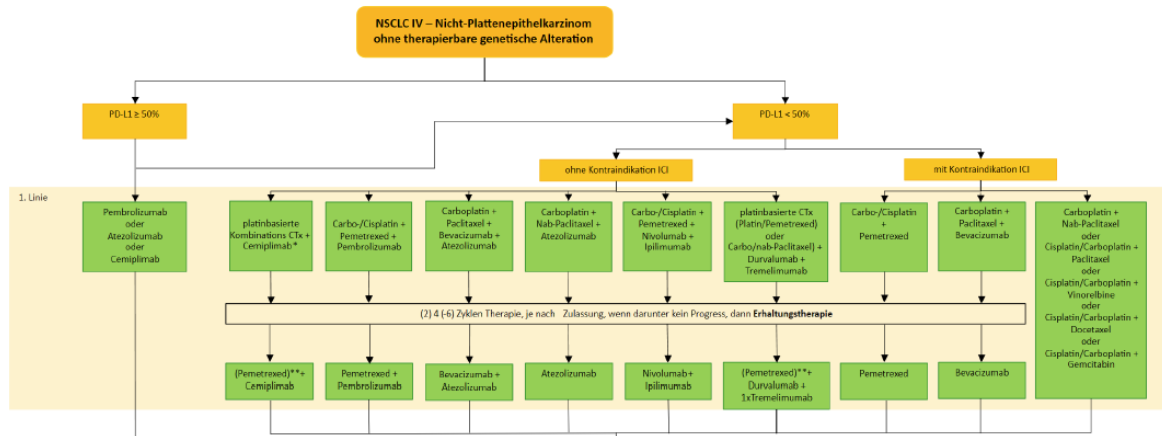


Abbildung 21: Flowchart NSCLC IV Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alteration (modifiziert 2024) (Erstlinie)

8.81	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Vor Einleitung der Therapie soll der ECOG Performance Status erhoben werden.	
	Starker Konsens	

Systemtherapie (Erstlinie) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

8.83	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im UICC Stadium IV sowie ECOG 0-1, welche keine therapierbaren Mutationen und keine Kontraindikation gegenüber Checkpoint-Inhibitoren aufweisen, soll, unabhängig vom PD-L1 Status, in der Erstlinientherapie eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden: • Carboplatin + Paclitaxel oder NabPaclitaxel + Pembrolizumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab • platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab + Ipilimumab über 2 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab + Ipilimumab über 2 Jahre. • platinbasierte Chemotherapie + Durvalumab + Tremelimumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab alle 4 Wochen und einer 5. Dosis Tremelimumab; zusammen mit der 6. Dosis Durvalumab • platinbasierte Chemotherapie + Cemiplimab (bei PD-L1 Status $\geq 1\%$), alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von Cemiplimab alle 3 Wochen	
Level of Evidence 1b	[1030] , [1031] , [881] , [1032] , [1033] , [1034] , [1035] , [1036] , [1037]	
	Starker Konsens	

8.84	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei NSCLC-Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeprobe eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, soll eine Monotherapie mit • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden, sofern nicht patienten- oder tumorbezogene Gründe für eine Kombinationsbehandlung sprechen.	
Level of Evidence 1b	[1030] , [1032] , [1034] , [1033] , [1035]	
	Starker Konsens	

8.85	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	In aller Regel sollte bei NSCLC im Stadium IV nach 2 Zyklen Therapie (6 Wochen), spätestens aber nach 3 Zyklen (9 Wochen) eine radiologische Verlaufskontrolle erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.86	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei NSCLC-Patienten im Stadium IV mit radiologischem Ansprechen oder Stabilisierung und entsprechender Verträglichkeit soll nach studienanaloger Zyklenzahl der platinhaltigen Chemo-/Immuntherapie eine Erhaltungstherapie erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[1033] , [728] , [1038] , [1030] , [882] , [1039] , [1040] , [880] , [1041] , [1042] , [1043] , [1035] , [1034]	
	Starker Konsens	

8.87	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Die Gesamtdauer der Chemo-Immuntherapie bzw. der Immun-Monotherapie bei NSCLC Stadium IV ist derzeit noch nicht hinreichend geklärt. Die Checkpointinhibitoren Pembrolizumab und Cemiplimab wurden in den zulassungsrelevanten Studien über zwei Jahre verabreicht. Eine Fortsetzung der Therapie über dieses Intervall hinaus kann bei weiter bestehender Tumorkontrolle und Verträglichkeit dem Patienten angeboten werden. Für Atezolizumab wurde in der Zulassungsstudie keine Begrenzung der Therapiedauer festgelegt.	
	Starker Konsens	

8.88	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	<u>Patienten mit NSCLC Stadium IV mit besonderen Risikofaktoren für eine Immuntherapie</u> Patienten mit Autoimmunerkrankungen und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine Immun- (Kombinations-) Therapie angeboten werden, wenn die Autoimmunerkrankung nicht lebensbedrohlich und nicht aktiv ist. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig. Patienten mit kontrollierter Hepatitis B oder C oder einer kontrollierten HIV Erkrankung und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine Immun- (Kombinations-) Therapie angeboten werden. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.	
	Starker Konsens	

8.89	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im UICC Stadium IV sowie ECOG 0-1, welche keine therapierbaren Mutationen aufweisen und für eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren nicht geeignet sind, sollen 4-6 Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie angeboten werden. Folgende Schemata werden empfohlen: • Carboplatin + nab-Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Vinorelbine, • Cisplatin/Carboplatin + Docetaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabin.	
Level of Evidence 1a	[1044] , [871] , [1045] , [1046] , [1047] , [1048] , [1049] , [1050] , [1051] , [1052]	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen aus den Leitlinie zu den Empfehlungen 8.81 – 8.89 finden sich im **Anhang**.

Systemtherapie bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

8.99	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei NSCLC-Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie im UICC Stadium IV sowie ECOG 0-1, welche keine therapierbaren Mutationen und keine Kontraindikation gegenüber Checkpoint-Inhibitoren aufweisen, soll, unabhängig vom PD-L1 Status, in der Erstlinientherapie eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden. • Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und Pembrolizumab • Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab + Atezolizumab, alle 3 Wochen über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und Atezolizumab • Carboplatin + nab-Paclitaxel + Atezolizumab alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Atezolizumab • platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab + Ipilimumab über 2 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab +Ipilimumab über 2 Jahre platinbasierte Chemotherapie + Durvalumab + Tremelimumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab alle 4 Wochen und einer 5. Dosis Tremelimumab; zusammen mit der 6. Dosis Durvalumab. (In der Zulassungsstudie konnte zudem Pemetrexed in der Erhaltung alle 4 Wochen fortgesetzt werden, wenn es als Kombinationspartner zu Platin in den ersten vier Zyklen eingesetzt wurde.) platinbasierte Chemotherapie + Cemiplimab (bei PD-L1 Status $\geq 1\%$), alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von Cemiplimab alle 3 Wochen. (In der Zulassungsstudie konnte zudem Pemetrexed in der Erhaltung alle 3 Wochen fortgesetzt werden, wenn es als Kombinationspartner zu Platin in den ersten vier Zyklen eingesetzt wurde).	
Level of Evidence 1a	[728], [1030], [1040], [1090], [1041], [1091], [1043], [1038], [882], [1035], [1034], [1039], [1033], [1036], [1037]	
	Starker Konsens	

8.100	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeprobe eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, soll eine Monotherapie mit • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden, sofern nicht patienten- oder tumorbezogene Gründe für eine Kombinationsbehandlung sprechen.	
Level of Evidence 1	[1033] , [1030] , [1032]	
	Konsens	

8.101	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	In aller Regel sollte bei NSCLC im Stadium IV nach 2 Zyklen Therapie (6 Wochen), spätestens aber nach 3 Zyklen (9 Wochen) eine radiologische Verlaufskontrolle erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.102	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei NSCLC-Patienten im Stadium IV mit radiologischem Ansprechen oder Stabilisierung und entsprechender Verträglichkeit soll nach studienanaloger Zyklenzahl der platinhaltigen Chemo-/Immuntherapie eine Erhaltungstherapie erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[1033] , [728] , [1038] , [1030] , [882] , [1039] , [1040] , [880] , [1041] , [1042] , [1043] , [1035] , [1034]	
	Starker Konsens	

8.103	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Die Gesamtdauer der Chemo-Immun-Therapie bzw. der Immun-Monotherapie bei NSCLC Stadium IV ist derzeit noch nicht hinreichend geklärt. Die Checkpointinhibitoren Pembrolizumab und Cemiplimab wurden in den zulassungsrelevanten Studien über zwei Jahre verabreicht. Eine Fortsetzung der Therapie über dieses Intervall hinaus kann bei weiter bestehender Tumorkontrolle und Verträglichkeit dem Patienten angeboten werden. Für Atezolizumab wurde in der Zulassungsstudie keine Begrenzung der Therapiedauer festgelegt.	
	Starker Konsens	

8.104	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	<u>Patienten mit NSCLC Stadium IV mit besonderen Risikofaktoren für eine Immun-Therapie</u> Patienten mit Autoimmunerkrankungen und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine Immun- (Kombinations-) Therapie angeboten werden, wenn die Autoimmunerkrankung nicht lebensbedrohlich und nicht aktiv ist. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig. Patienten mit kontrollierter Hepatitis B oder C oder einer kontrollierten HIV Erkrankung und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine Immun- (Kombinations-) Therapie angeboten werden. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.	
	Konsens	

8.105	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem NSCLC im UICC Stadium IV und mit nichtplattenepithelialer Histologie, die für eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren nicht geeignet sind und einen guten Allgemeinzustand aufweisen (ECOG 0-1) sollen 4-6 Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie angeboten werden. Folgende Schemata werden empfohlen: • Cisplatin/Carboplatin+Pemetrexed über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, • Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei geeigneten Patienten, • Carboplatin + nab-Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Vinorelbine, • Cisplatin/Carboplatin + Docetaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabin.	
Level of Evidence 1b	[750] , [751] , [752] , [753] , [754] , [1092] , [664] , [1093] , [1094] , [1095] , [1096] , [759] , [762] , [764] , [1097] , [1098] , [1028] , [1062] , [1063] , [1064] , [1065] , [1099] , [1066] , [1067] , [1100] , [1101] , [1102] , [1103]	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen aus den Leitlinie zu den Empfehlungen 8.99 – 8.105 finden sich im **Anhang**.

8.6.3.3 Systemtherapie bei Patienten mit nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen und ECOG2 oder ältere Patienten

8.109	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV und ECOG 2, welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, sollte eine Monotherapie mit • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.110	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV sowie ECOG 2 mit Komorbiditäten, welche eine platinhaltige Kombinationstherapie nicht erlauben, kann eine Mono-Chemotherapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.111	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV und ECOG 2-3 oder älteren Patienten ≥ 70 Jahre kann in der palliativen Erstlinientherapie unabhängig vom PD-L1 Status eine Monotherapie mit Atezolizumab angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen aus den Leitlinie zu den Empfehlungen 8.109 – 8.111 finden sich im **Anhang**.

Jaiyesimi IA et al., 2024 [1];

Owen D.H. et al., 2025 [5]

Therapy for Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline

Version 2023.3

Version 2025.1

Zielsetzung/Fragestellung

Version 2023.3 [1]:

- To provide evidence-based recommendations for patients with stage IV non–small cell lung cancer (NSCLC) without driver alterations. This guideline consolidates all previous updates and reflects the body of evidence informing this guideline topic.

Version 2025.1 [5]

- Based on routine literature searches (up to March 10, 2025), this version of the stage IV NSCLC without driver alterations living guidelines reviews new evidence to assess whether recommendations are up to date.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Version 2023.3

- [...] online searches of PubMed (July 2022-October 2023) of phase III randomized clinical trials (RCTs).
- Ten additional RCTs were identified in the latest literature search that spanned from February 6 to October 30, 2023.

Version 2025.1

- This update includes updated evidence review on some of the first and second-line treatment options for patients with good performance status, any histology and any PD-L1 expression
- Literatur Search since last update

LoE/GoR

- GRADE (GRADE quality assessment labels (ie, high, moderate, low, very low) were assigned for each outcome)

TABLE A1. Recommendation Rating Definitions

Term	Definitions
Quality of evidence	
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect
Strength of recommendation	
Strong	In recommendations for an intervention, the desirable effects of an intervention outweigh its undesirable effects
	In recommendations against an intervention, the undesirable effects of an intervention outweigh its desirable effects
	All or almost all informed people would make the recommended choice for or against an intervention
Weak	In recommendations for an intervention, the desirable effects probably outweigh the undesirable effects, but appreciable uncertainty exists
	In recommendations against an intervention, the undesirable effects probably outweigh the desirable effects, but appreciable uncertainty exists
	Most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not

Empfehlungen

Living Guideline Update

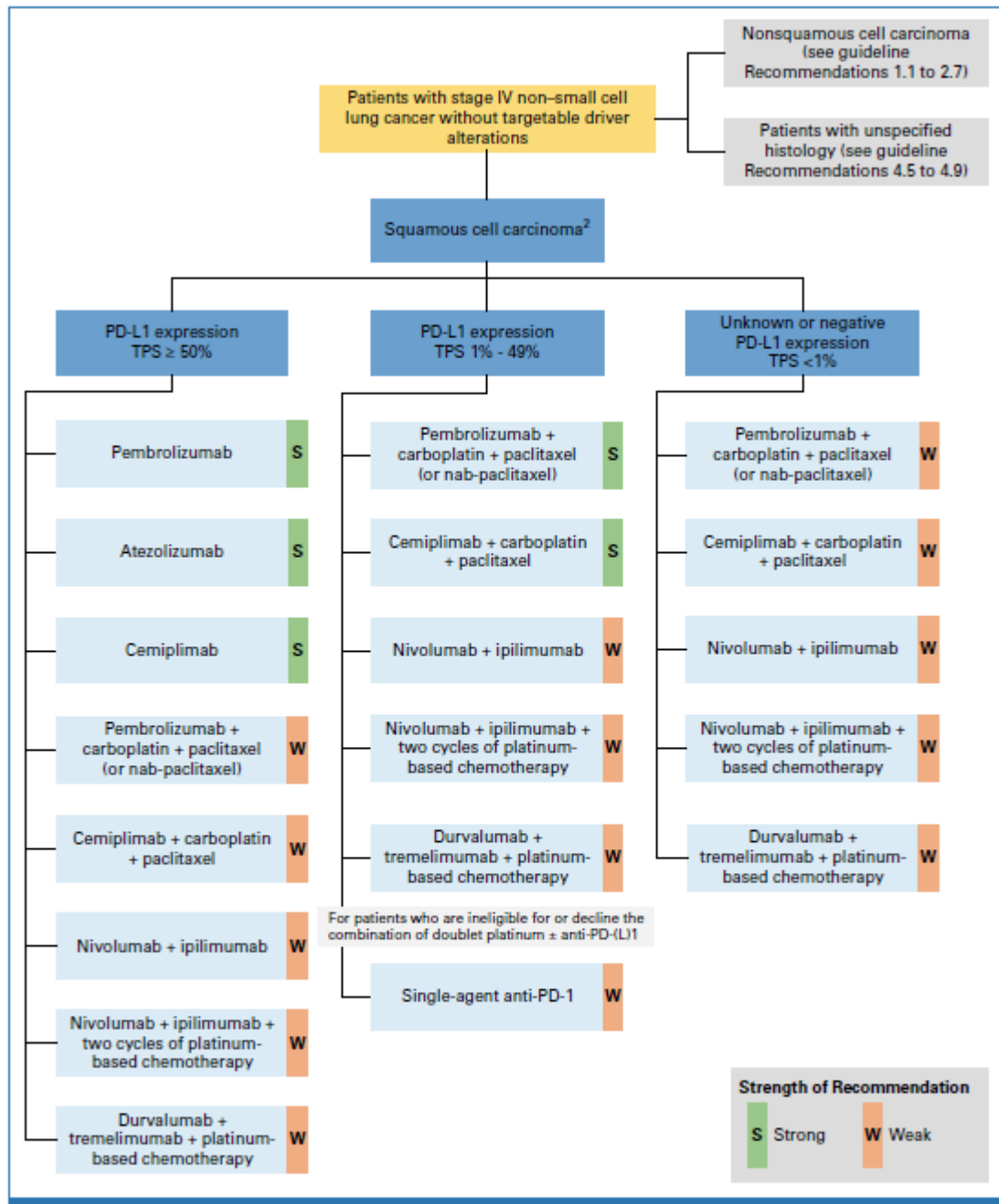


FIG A1. First-line treatment options for patients with stage IV NSCLC without driver alterations and SCC. For recommendations with multiple treatment options of the same evidence quality and strength of recommendation, the decision of which agent to offer should be tailored based on discussion of efficacy and toxicity with each patient. nab, nanoparticle albumin-bound; NSCLC, non-small cell lung cancer; PS, performance status; SCC, squamous cell carcinoma; TPS, tumor proportion score.

Hinweis: die Übersicht zum SCC stammt aus dem update der ASCO Leitlinie aus 2025 (Version 2025.1) [5] Das update betrifft die Empfehlungen 1.5, 2.0, 2.6, 3.4, 3.8, 4.3 (s. u., Table A1)

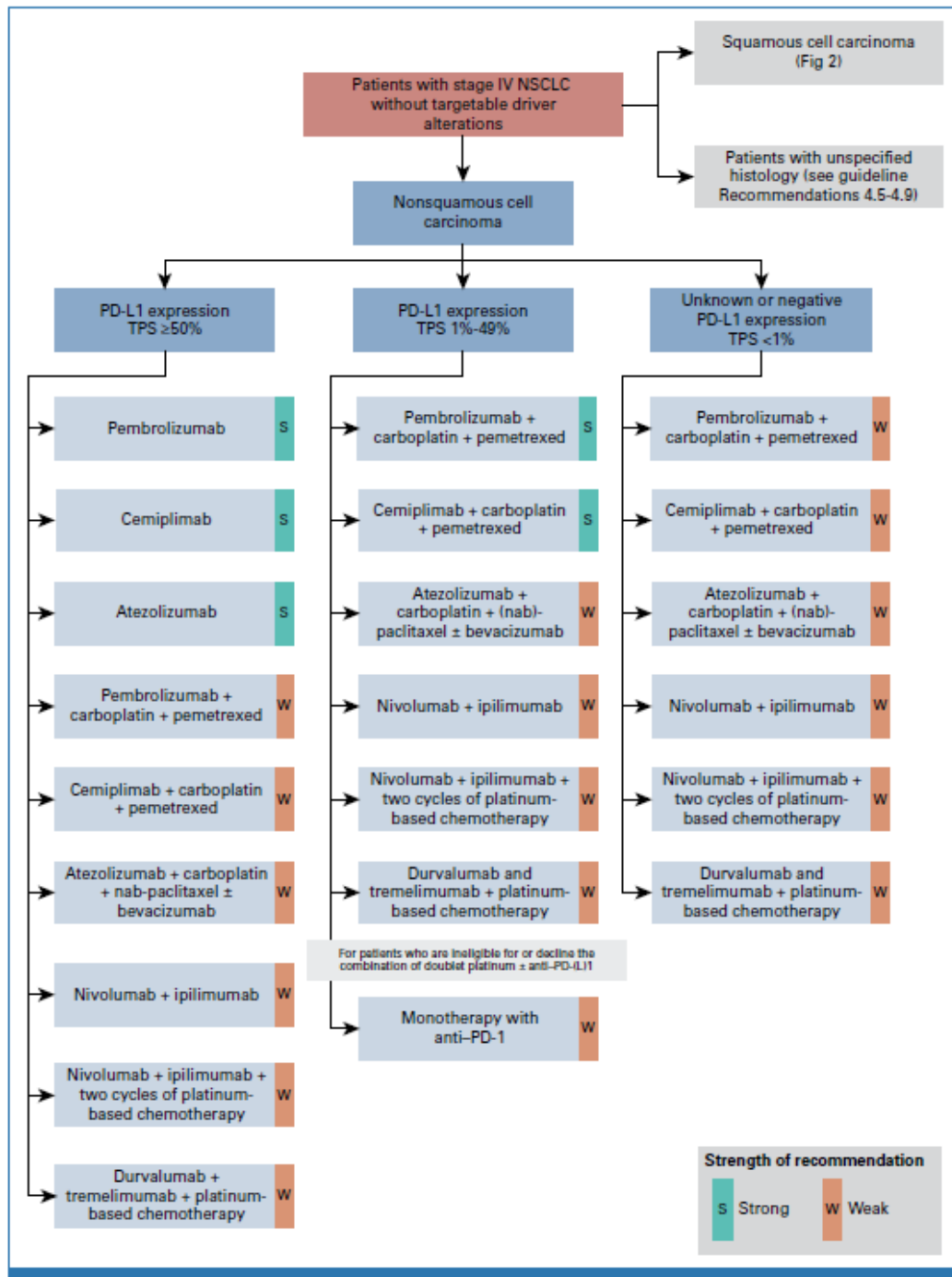


FIG 1. First-line treatment options for patients with stage IV NSCLC without driver alterations and nonsquamous cell carcinoma. For recommendations with multiple treatment options of the same evidence quality and strength of recommendation, the decision of which agent to offer should be tailored based on discussion of efficacy and toxicity with each patient. nab, nanoparticle albumin-bound; NSCLC, non-small cell lung cancer; PS, performance status; TPS, tumor proportion score.

Hinweis: die Übersicht zum NSCC stammt aus der Version 2023.3 [1]. Keine updates in 2025.

TABLE A1. All Recommendations

Clinical Question	Recommendation	Evidence Quality	Strength of Recommendation
NOTE: For recommendations with multiple treatment options of the same evidence quality and strength of recommendation, the decision of which agent to offer should be tailored based on discussion of efficacy and toxicity with each patient. The following recommendations (strong or weak/conditional) and terminology (Data Supplement) represent reasonable options for patients depending on clinical circumstances and in the context of individual patient preferences. Recommended care should be accessible to patients whenever possible.			
Clinical question 1: What are the most effective first-line treatment options for patients with good PS and the following biomarkers?			
Non-SCC			
PD-L1 expression TPS $\geq 50\%$	1.1. Clinicians should offer single-agent pembrolizumab or cemiplimab or atezolizumab	High	Strong
	1.2. Clinicians may offer pembrolizumab + carboplatin + pemetrexed or cemiplimab + carboplatin + pemetrexed	Moderate	Weak
	1.3. Clinicians may offer atezolizumab + carboplatin + nab-paclitaxel with or without bevacizumab (in the absence of contraindications to bevacizumab)	Moderate	Weak
	1.4. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab	Moderate	Weak
	1.5. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
	1.6. Clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
PD-L1 expression, TPS 1%-49%	1.7. Clinicians should offer pembrolizumab + carboplatin + pemetrexed or cemiplimab + carboplatin + pemetrexed	Moderate	Strong
	1.8. Clinicians may offer atezolizumab + carboplatin + (nab)-paclitaxel $\pm$ bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab	Moderate	Weak
	1.9. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab	Moderate	Weak
	2.0. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
	2.1. Clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
	2.2. For patients who are ineligible for or decline the combination of doublet platinum $\pm$ anti-PD-(L)1, clinicians may offer monotherapy with anti-PD-1	Moderate	Weak
Unknown or negative PD-L1 expression, TPS <1%	2.3. Clinicians may offer pembrolizumab + carboplatin + pemetrexed or cemiplimab + carboplatin + pemetrexed	Moderate	Weak
	2.4. Clinicians may offer atezolizumab + carboplatin + (nab)-paclitaxel $\pm$ bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab	Moderate	Weak
	2.5. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab	Moderate	Weak
	2.6. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
	2.7. Clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
SCC			
PD-L1 expression, TPS $\geq 50\%$	3.1. Clinicians should offer single-agent pembrolizumab or cemiplimab or atezolizumab	High	Strong
	3.2. Clinicians may offer pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel (or nab-paclitaxel) or cemiplimab + carboplatin + paclitaxel	Moderate	Weak
	3.3. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab	Moderate	Weak
	3.4. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
	3.5. Clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
(continued on following page)			

TABLE A1. All Recommendations (continued)

Clinical Question	Recommendation	Evidence Quality	Strength of Recommendation
PD-L1 expression, TPS 1%-49%	3.6. Clinicians should offer pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel (or nab-paclitaxel) or cemiplimab + carboplatin + paclitaxel	Moderate	Strong
	3.7. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab	Moderate	Weak
	3.8. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
	3.9. Clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
	4.0. For patients who are ineligible for or decline the combination of doublet platinum ± anti-PD-(L)1, clinicians may offer single-agent anti-PD-1	Moderate	Weak
Unknown or negative PD-L1 expression, TPS <1%	4.1. Clinicians should offer pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel (or nab-paclitaxel) or cemiplimab + carboplatin + paclitaxel	Moderate	Weak
	4.2. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab	Moderate	Weak
	4.3. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
	4.4. Clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
Patients with unspecified histology			
	4.5. Patients with advanced lung cancer should be referred to interdisciplinary palliative care teams (consultation) that provide inpatient and outpatient care early in the course of disease, alongside active treatment of their cancer	High	Strong
	4.6. For patients who are not candidates for immune checkpoint inhibitor therapy, clinicians should offer platinum-doublet combination therapy for patients with preserved PS	High	Strong
	4.7. Clinicians may offer nonplatinum therapy combinations for patients who have contraindications to platinum therapy	Moderate	Weak
Patients with contraindications to bevacizumab	4.8. Bevacizumab should be avoided for patients with SCC histologic type, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG PS >1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension	High	Strong
	4.9. Maintenance bevacizumab given with pemetrexed has no survival advantage and significant increased toxicity compared to maintenance pemetrexed or bevacizumab alone	Moderate	Weak

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; NSCLC, non-small cell lung cancer; PS, performance status; SCC, squamous cell carcinoma; TPS, tumor proportion score.

Hinweis: das 2025 update der ASCO Leitlinie betrifft die Empfehlungen 1.5, 2.0, 2.6, 3.4, 3.8, 4.3 [5]

Hintergrundinformation zu den updates in 2025

First-Line Treatment Options for Patients With Good Performance Status, Any Histology, and Any PD-L1 Expression

Recommendations 1.5, 2.0, 2.6, 3.4, 3.8, 4.3

Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy (Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).

Evidence review and clinical interpretation.

NIPPON, JCOG2007,¹⁵ is a randomized, open-label phase III study conducted in 48 centers across Japan. Patients with stage III or IV NSCLC not amenable to curative-intent therapy, Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) 0-1, whose tumors did not harbor any actionable mutations were randomly assigned in 1:1 fashion to receive platinum-doublet chemotherapy plus pembrolizumab or plus ipilimumab and nivolumab. Tumor PD-L1 positivity was not required. In the pembrolizumab group, patients received histology-specific carboplatin-doublet chemotherapy and pembrolizumab for four cycles followed by pembrolizumab maintenance; pemetrexed was also continued in the nonsquamous histology. Patients in the nivolumab-ipilimumab group received nivolumab (360 mg once on day 1 of each 3-week cycle), ipilimumab (1 mg/kg once on day 1 of each 6-week cycle), and histology-specific carboplatin-doublet for two cycles followed by nivolumab-ipilimumab maintenance.

Maintenance therapy in both arms was up to 2 years. Two hundred ninety-five patients were enrolled; 147 in the pembrolizumab group and 148 in the nivolumab-ipilimumab group. After a median follow-up of 15.3 months, there was no statistically significant difference in median overall survival (OS; 20.5 months in the

pembrolizumab group v 23.7 months in the nivolumab-ipilimumab group; P 5 .46). The median progression-free survival (PFS) was 7.4 months in the pembrolizumab group versus 6.0 months in the nivolumabipilimumab group; the objective response rate was 65% versus 55%, respectively. Forty-one percent of patients in the pembrolizumab group versus 60% in the nivolumabipilimumab group had a nonhematologic grade ≥ 3 adverse events (AEs). Febrile neutropenia, maculopapular rash, adrenal insufficiency, and hyponatremia occurred with more than 5% frequency in the nivolumab-ipilimumab group compared to the pembrolizumab group. Finally, patients in the pembrolizumab group tended to have higher quality-of-life scores. This study is the first study to compare the CHECKMATE 9LA regimen against the KEYNOTE 189/KEYNOTE 407 regimens. While chemotherapy plus nivolumabipilimumab led to a numerically higher OS compared to chemotherapy plus pembrolizumab, the difference was not statistically significant. Additionally, a high number of treatment-related deaths occurred in the nivolumabipilimumab treated patients (n 511/148, 7% v n 53/144, 2% in the pembrolizumab-treated patients), and patient accrual was terminated early. Of note, treatment-related deaths were reported to occur in 2% of patients in CHECKMATE-9LA which was similar to the chemotherapy control arm.¹⁷ Chemotherapy plus nivolumab-ipilimumab was associated with numerically shorter PFS and quality-of-life scores, and an increased rate of high-grade AEs. At time of publication, subgroup analysis did not reveal any specific population that benefited from combination nivolumab-ipilimumab compared to pembrolizumab including in patients with squamous histology (hazard ratio, [HR] 1.02 [95% CI, 0.47 to 2.21]) or patients with PD-L1-negative tumors (HR, 1.44 [95% CI, 0.82 to 2.50]). The high rate of treatment-related deaths in the nivolumabipilimumab-chemotherapy treated patients with good PS and organ function raises concern for optimal patient selection for this regimen in a broader cohort of patients, although OS data are not fully mature, and the study power is limited by early termination.

HARMONI-2. This a randomized, double-blind, phase III study conducted in China of the anti-PD-1 and vascular endothelial growth factor (VEGF) bispecific antibody, ivonescimab compared to pembrolizumab in patients with PD-L1-positive ($>1\%$), EGFR or ALK-negative metastatic or advanced NSCLC.¹⁶ The study included 398 patients randomly assigned to ivonescimab (n 5 198 patients) or pembrolizumab (n 5 200), with a primary endpoint of PFS in intention-to-treat (ITT) population assessed by independent review committee (IRC). Block randomization was utilized for 1:1 ratio with stratification factors including disease stage (stage IIIB-C v IV), histology, and PD-L1 tumor proportion score ($\geq 50\%$ v 1%-49%). Baseline demographics were relatively balanced between arms although the pembrolizumab arm had slightly more patients aged 65 or over (58% v 51%). The primary endpoint of study was reached with a median PFS of 11.1 months (95% CI, 7.3 to not estimable) with ivonescimab versus 5.8 months (95% CI, 5.0 to 8.2) with pembrolizumab (HR, 0.51 [95% CI, 0.38 to 0.69]; one-sided $P < .0001$) as assessed by IRC. PFS benefit was seen for ivonescimab across most subgroups including by histology and PD-L1 expression. Grade 3 or higher treatment-related AEs were higher in patients treated with ivonescimab (29%) compared to pembrolizumab (16%) including anticipated VEGF inhibition-related AEs, though rates of immune-related AEs (irAEs) were similar (30% v 28%) overall, with numerically lower rates of serious irAEs for ivonescimab (6% v 11%). Although these data are promising, limitations considered include the lack of data from a global cohort; whether PFS benefit will translate to an OS benefit and whether this will outweigh increased toxicity from the regimen, and the shorter than expected PFS for pembrolizumab treated patients including both PD-L1 high (compared to KEYNOTE-024), and PD-L1 positive (compared to KEYNOTE-042) cohorts.^{18,19} In light of these limitations, the use of ivonescimab is not recommended currently, but will be re-evaluated when new data are published.

Referenzen

15. Shiraishi Y, Nomura S, Sugawara S, et al: Comparison of platinum combination chemotherapy plus pembrolizumab versus platinum combination chemotherapy plus nivolumab-ipilimumab for treatment-naïve advanced non-small-cell lung cancer in Japan (JCOG2007): An open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 12:877-887, 2024
16. Xiong A, Wang L, Chen J, et al: Ivonescimab versus pembrolizumab for PD-L1-positive non-small cell lung cancer (HARMONI-2): A randomised, double-blind, phase 3 study in China. *Lancet* 405: 839-849, 2025
17. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al: First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): An international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:198-211, 2021
18. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al: Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): A randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 393:1819-1830, 2019
19. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 375:1823-1833, 2016

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [4].

Lung cancer: diagnosis and management

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing non-small-cell and small-cell lung cancer. It aims to improve outcomes for patients by ensuring that the most effective tests and treatments are used, and that people have access to suitable palliative care and follow-up.

MethodikGrundlage der Leitlinie

Aktuelles Update von 2024, Vollumfängliche Aktualisierung in 2019, Erstveröffentlichung in 2005/2011

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- NICE initially produced guidance on the diagnosis and treatment of lung cancer in February 2005, which was substantially updated and replaced in 2011 and has since been partially updated in March 2019. However pleural interventions were not included in either update, and so the recommendations below on pleural effusion date back to development of the original guideline in February 2005.
- The searches were conducted between October 2017 and April 2018 for 9 review questions (RQ).
- Searches were re-run in May 2018.
- Last updated: 08 March 2024

LoE/GoR

- RCTs and quasi-randomised controlled trials were quality assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool. Other studies were quality assessed using the ROBINS-I tool.
- Systematic reviews were quality assessed using the ROBIS tool, with each classified into one of the following three groups (High, Moderate, Low).
- A modified version of the standard GRADE approach for pairwise interventions was used to assess the quality of evidence across the network meta-analyses.

Empfehlungen

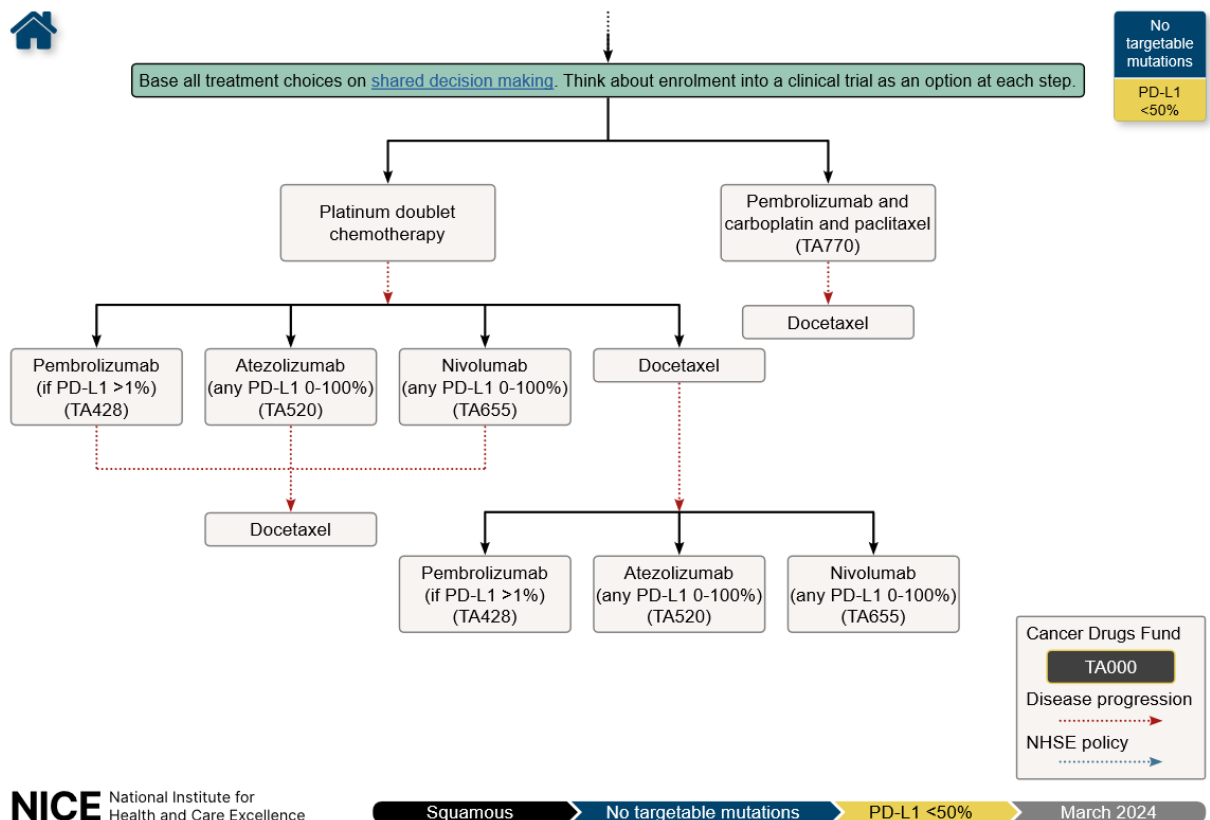
1.8 Systemic anti-cancer therapy (SACT) for advanced non-small-cell lung cancer

We have produced treatment pathways bringing together NICE recommended treatment options from this guideline and relevant technology appraisal guidance on advanced non-small-cell lung cancer (squamous and non-squamous). The treatment pathways cover the recommended treatment options at each decision point.

Squamous, no targetable mutations PD-L1 <50%

Initial recommended treatment options are:

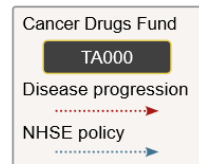
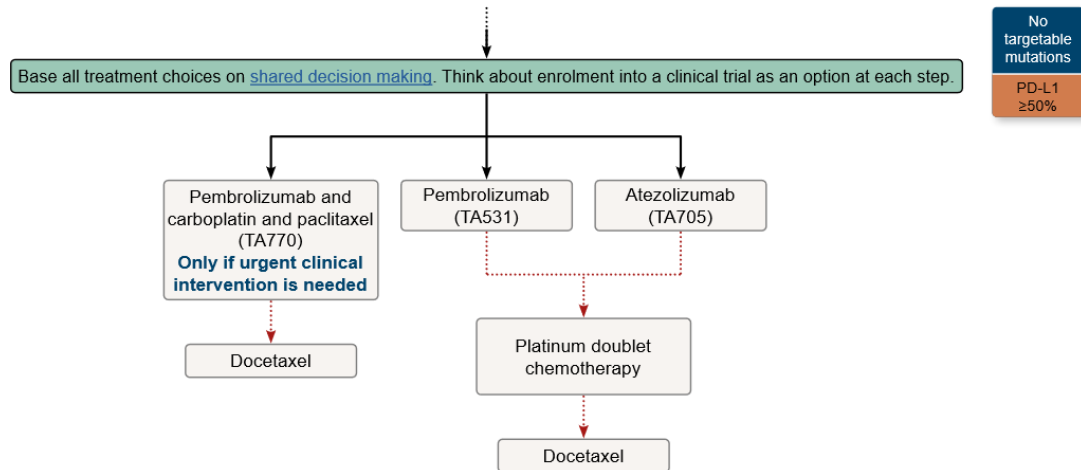
- platinum doublet chemotherapy or
- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel.



Squamous, no targetable mutations PD-L1 $\geq 50\%$

Initial recommended treatment options are:

- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel (only if urgent clinical intervention is needed) or
- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab or
- the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab.



Non-Squamous, no targetable mutations PD-L1 <50%

Initial recommended treatment options are:

platinum doublet chemotherapy or

the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin or pemetrexed and carboplatin or

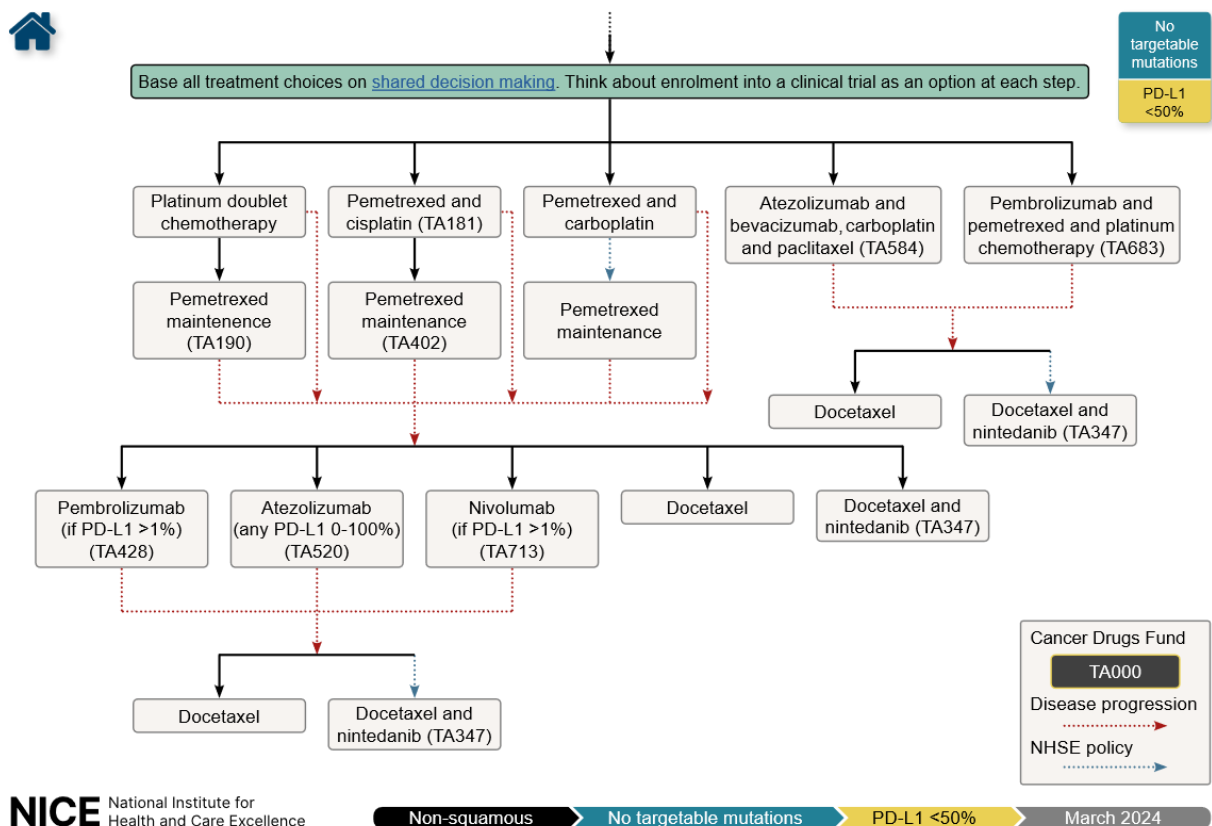
the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab and bevacizumab, carboplatin and paclitaxel or

the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab and pemetrexed and platinum chemotherapy.

For maintenance treatment for people who have had initial treatment with platinum doublet chemotherapy, the only recommended treatment option is the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed maintenance.

For maintenance treatment for people who have had initial treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin, the only recommended treatment option is the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed maintenance.

Pemetrexed maintenance is a recommended maintenance treatment option for people who have had initial treatment with pemetrexed and carboplatin (NHS England policy).



Non-Squamous, no targetable mutations PD-L1 $\geq 50\%$

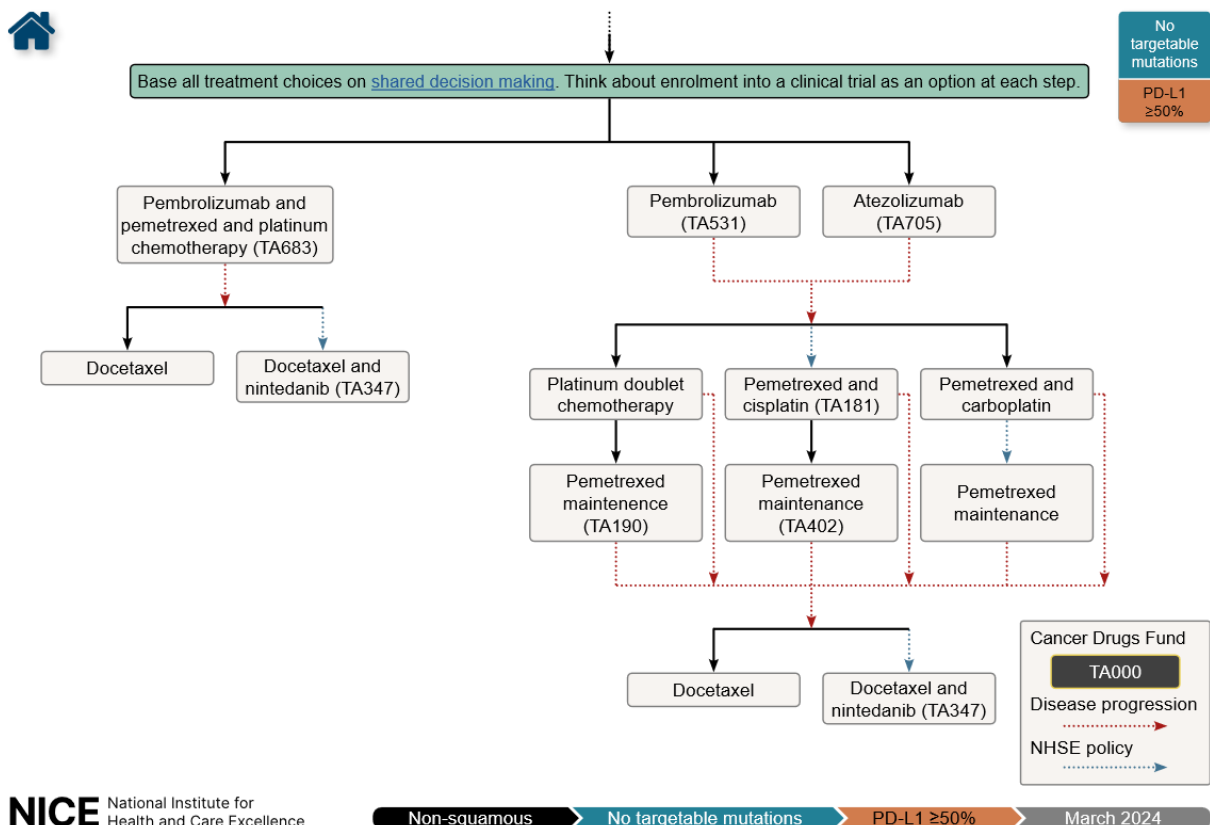
Initial recommended treatment options are:

- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab and pemetrexed and platinum chemotherapy](#) or
- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#) or
- the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab](#).

For maintenance treatment for people who have had treatment with platinum doublet chemotherapy, the only recommended treatment option is the [NICE technology appraisal guidance on pemetrexed maintenance](#).

For maintenance treatment for people who have had treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin](#), the only recommended treatment option is the [NICE technology appraisal guidance on pemetrexed maintenance](#).

Pemetrexed maintenance is a recommended maintenance treatment option for people who have had initial treatment with pemetrexed and carboplatin (NHS England policy).



Referenzen: Siehe Evidence Reviews, <https://www.nice.org.uk/Guidance/NG122/evidence>

3 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, February 2025)
am 20.02.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"] OR [mh ^"Lung Neoplasms"]
2	((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung):ti,ab,kw
3	#2 AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	nsclc*:ti,ab,kw
5	#1 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Feb 2020 to present
7	#5 with Cochrane Library publication date from Feb 2023 to present

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 20.02.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh] OR Lung Neoplasms[mh:noexp]
2	nsclc*[tiab]
3	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0] OR Lung[ti]
4	(#3) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])
5	#1 OR #2 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
9	#8 NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal])
10	#9 NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))
	systematische Reviews
11	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[majr]

#	Suchschritt
12	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0]
13	(#12) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])
14	#2 OR #11 OR #13
15	(#14) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
16	(#15) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
17	(#16) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
18	(#17) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
19	(#18) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))
	systematische Reviews ohne Leitlinien
20	(#18) NOT (#10)
21	(#20) AND ("2023/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 02.10.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Jaiyesimi IA, Leigh NB, Ismaila N, Alluri K, Florez N, Gadgeel S, et al.** Therapy for stage IV non-small cell lung cancer without driver alterations: ASCO living guideline, version 2023.3. J Clin Oncol 2024;42(11):e23-e43.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport, Version 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 02.10.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_4.0.pdf.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langversion 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 02.10.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf.
4. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. Last updated 08.03.2024. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 02.10.2025]. (NICE guideline ; 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573>.
5. **Owen DH, Halmos B, Puri S, Qin A, Ismaila N, Abu Rous F, et al.** Therapy for stage IV non-small cell lung cancer without driver alterations: ASCO living guideline, vers. 2025.1. J Clin Oncol 2025;43(24):JCO2501062.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Anhang

Hintergrundinformation zu den Empfehlungen 8.81 – 8.89 aus der S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 4.0[3] (zugehörige Referenzen sind der Leitlinie zu entnehmen)

Therapie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1-Expression ≥ 50 % sowie ECOG 0-1

In einer Phase-III-Studie (KEYNOTE-024 [Reck, M et al. 2019]) mit 305 unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wurde platinbasierte Standardchemotherapie (investigator's choice) mit Pembrolizumab Monotherapie (200 mg i. v. alle 3 Wochen) verglichen. Eingeschlossen wurden Patienten, die auf mindestens 50 % ihrer Tumor-zellen PD-L1 exprimierten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-Fusion. Ein Crossover vom Chemotherapiearm zu Pembrolizumab-Therapie bei Krankheitsprogression war erlaubt. Primärer Endpunkt war das mediane PFS im zentralen Review. Das mediane PFS mit Pembrolizumab betrug 10,3 Monate (95 % KI 6,7 bis nicht erreicht) und war damit signifikant dem Chemotherapiearm überlegen (6,0 Monate, KI 4,2-6,2). Die Hazard Ratio für Progression betrug 0,5 (95 % KI 0,37-0,68, $p < 0.001$). Das Überleben nach 6 Monaten betrug 80,2 % in der Pembrolizumab-Gruppe vs. 72,4 % in der Chemotherapie-Gruppe (HR 0,6, 95 % KI 0,41-0,89, $p = 0.005$). Überlebensdaten nach einer medianen Beobachtungszeit von 25,2 Monaten zeigten eine mediane Überlebenszeit von 30,0 Monaten in der Pembrolizumab-Gruppe und 14,2 Monaten in der Chemotherapie-Gruppe (HR 0,63; 95 % CI 0,47 - 0,86). Die Ansprechrate betrug in der Pembrolizumab-Gruppe 44,8 % vs. 27,8 % in der Chemotherapie-Gruppe. Die Therapie mit Pembrolizumab war weniger toxisch so-wohl bezüglich aller gelisteten Nebenwirkungen (adverse events grade 1-5; Pembrolizumab 73,4 %, Chemotherapie 90,0 %) als auch bezüglich der schweren Nebenwirkungen (adverse events grade 3,4,5; Pembrolizumab 26,6 % vs. Chemotherapie 53,3 %). Neue Signale bezüglich der Art der Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Überlegenheit des Pembrolizumab war in allen Subgruppen gegeben (Histologie, Al-ter, Ethnizität u. a.). Eine Lebensqualitätsanalyse erfasste 299 der 305 in der KEYNOTE-024-Studie untersuchten Patienten. Eine Verschlechterung der Lebensqualität trat unter Pembrolizumab seltener auf und die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war unter Pembrolizumab länger als unter Chemotherapie. In der Pembrolizumab-Gruppe, nicht aber in der Chemotherapie-Gruppe wurde eine Verbesserung der Lebensqualität nach 15 Wochen berichtet. Nach Versagen der Erstlinientherapie mit Pembrolizumab wird den Patienten als Zweitlinientherapie vorzugsweise eine Kombination aus Zytostatika angeboten – entsprechend einer „Erstlinien-Kombinationstherapie“. In einer Phase-III-Studie (Impower 110, [1033]) wurden 572 Patienten mit unbehandeltem, fortgeschrittenem NSCLC zu einer Monotherapie mit Atezolizumab (1200mg i.v. alle 3 Wochen) oder Platin-basierter Chemotherapie (4 oder 6 Zyklen) mit Cisplatin (75mg/m²) bzw. Carboplatin AUC 5 in Kombination mit Gemcitabine (1250mg/m² bei Kombination mit Cisplatin, 1000mg/m² bei Kombination mit Carboplatin) bei einer Plattenepithelhistologie oder Cisplatin (75mg/m²) bzw. Carboplatin AUC 6 in Kombination mit Pemetrexed (500mg/m²) bei einer nicht-plattenepithelen Histologie randomisiert. Der Primärendpunkt war Gesamtüberleben bei Patienten mit hoher PD-L1 Expression (50% der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) und EGFR- so-wie ALK-Wildtyp. Gesamtüberleben war signifikant länger in der Subgruppe mit hoher PD-L1 Expression und EGFR/ALK-Wildtyp (20.2 Monate) verglichen mit Chemotherapie (13.1 Monate) (HR, 0.59; 95% confidence interval [CI], 0.40 to 0.89; $P = 0.01$). Eine randomisierte Phase III Studie (EMPOWER-Lung 1 [1022]) untersuchte den PD-1 Inhibitor Cemiplimab, vs. Platin-basierte Chemotherapie bei Patienten mit NSCLC. Nie-Raucher wurden ausgeschlossen. Cross-over war erlaubt und erfolgte bei 74% der Patienten. Bei der finalen Auswertung nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit [1053] zeigten 565 von 712 eingeschlossenen Patienten eine Tumor PD-L1 Expression von mindestens 50% (22C3 Assay). Eine geplante Analyse dieser Subgruppe zeigte einen Vorteil für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie im OS (OS Cemiplimab 26,1 Monate (95% CI 22,1-31,9); Chemotherapie 13,3 Monate (95% CI 10,5-16,2); hazard ratio HR 0,585 (95% CI 0,48-0,72), $p < 0,0001$). Das mediane PFS betrug 8,1 Monate (95% CI 6,2-8,8) unter Cemiplimab gegenüber 5,3 Monate (95% CI 4,3-6,1) unter Chemotherapie (HR 0,500 (95% CI 0,41-0,61), $p < 0,0001$). Eine Subgruppenauswertung mit 245 Patienten mit plattenepithelalem NSCLC und PD-L1 Expression von mindestens 50% [1054] ergab ein medianes OS unter Cemiplimab ($n = 123$) von 22,7 Monaten (95% CI 17,3-31,5) gegenüber 13,5 Monaten (95% CI 10,0-16,2) unter Chemotherapie ($n = 122$; HR 0,51 (95% CI 0,38-0,69)). In einer Phase-III-Studie (CheckMate 026; [1055]) wurden 541 Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem NSCLC randomisiert zwischen platin-basierter Standardchemotherapie (Histologie-abhängig) und Nivolumab (3 mg/kg i. v. alle 2 Wochen) verglichen. Eingeschlossen in die Studie wurden

Patienten mit einer PD-L1-Expression auf mindestens 1 % der Tumorzellen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-Fusion. Primärer Endpunkt ist das PFS im zentralen Review in der Patientengruppe mit $\geq 5\%$ PD-L1 positiven Tumorzellen. Die Studie war negativ. Bei den 423 Patienten mit einer PD-L1 Expression $\geq 5\%$ zeigte sich ein medianes PFS von 4,2 Monate im Nivolumabarm vs. 5,9 Monate im Chemotherapiearm (HR 1,15; 95 % CI 0,91-1,45). Auch bezüglich Gesamtüberleben zeigte sich kein Unterschied: 14,4 in der Nivolumabgruppe vs. 13,2 Monate in der Chemotherapie-Gruppe (HR 1,02; 95 % CI 0,74-1,41). Eine gepoolte Analyse der KEYNOTE-001, -024 und -042 Studien [1056] untersuchte das Nutzen der Pembrolizumabmonotherapie bei älteren Patienten > 75 Jahre. 132 ältere Patienten mit einer PD-L1-Expression > 50 % wurden in der Analyse berücksichtigt. Die Erstlinientherapie mit Pembrolizumab führte zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich mit Chemotherapie. Dabei traten Nebenwirkungen unter der Pembrolizumabmonotherapie im Vergleich zu Chemotherapie seltener auf. Die KEYNOTE 407 [1057] untersuchte die gleichzeitige Gabe von Chemotherapie (Carboplatin und Paclitaxel oder nabPaclitaxel) mit Pembrolizumab vs. Chemotherapie allein bei unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge unabhängig von der PD-L1 Expression. Eine Subgruppe der Patienten hatten PD-L1 Expression auf mehr als 50 % der Tumorzellen in der Biopsie. Alle untersuchten PD-L1-Subgruppen profitierten von der Kombinationstherapie im Vergleich zu Chemotherapie allein. Der Vorteil war in der Subgruppe mit mehr als 50 % PD-L1 Expression besonders stark (HR 0,37; 95 % CI 0,24-0,58). Bisher gibt es keine Studie, die eine Monotherapie mit Pembrolizumab mit einer Chemotherapie/Pembrolizumab-Kombination vergleicht. In die Checkmate9LA-Studie waren ebenfalls Patienten mit Plattenepithelkarzinom eingeschlossen worden. Hier wurden in einem 2:1-Design 2 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie mit Nivolumab und Ipilimumab gegen Chemotherapie allein geprüft. Im experimentellen Arm wurden Nivolumab und Ipilimumab bis zum Progress oder Auftreten inakzeptabler Toxizität als Erhaltungstherapie verabreicht [1030]. Durch Hinzunahme der Immuncheckpointinhibitor-Kombination zeigte sich eine Verbesserung des Gesamtüberlebens für alle Histologien von 15,6 Monaten vs. 10,9 Monaten (HR 0,66) gegenüber der Standardchemotherapie.

Therapie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1-Expression < 50 % und ECOG 0-1 In einer Phase-III-Studie (KEYNOTE-407) wurden 559 Patienten mit gutem ECOG-PS 0 oder 1 in einem 1:1-Design entweder mit einer Kombination von Paclitaxel bzw. Nab-Paclitaxel, Carboplatin und Pembrolizumab oder Chemotherapie allein, unabhängig von der PD-L1-Expression, behandelt. Nach einem medianen Follow-up von 7,8 Monaten zeigte sich eine signifikante Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von 15,9 vs. 11,3 Monaten (HR 0,64; $p < 0,001$) durch die Hinzunahme von Pembrolizumab. Der Vorteil war unabhängig von dem Grad der PD-L1-Expression. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6,4 vs. 4,8 Monate (HR 0,56; $p < 0,001$). Unerwünschte Nebenwirkungen der Grade 3 und höher traten in 69,8% bei Patienten in der Pembrolizumab-Gruppe und 68,2% im Vergleichsarm auf. Nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche waren mit 13,3% vs. 6,4% häufiger im Pembrolizumab-Arm [1057]. In einer Analyse der Subgruppe mit einem PD-L1-Status von 1 bis 49 % betrug die HR für das progressionsfreie Überleben 0,8 und das Gesamtüberleben 0,74 zugunsten der Therapie mit Pembrolizumab [1031]. Im Rahmen der Pembrolizumab-Erhaltung nach 4 Zyklen Kombinationstherapie ist eine erhöhte immunassoziierte Toxizität zu berücksichtigen. In der EMPOWER-Lung-3-Studie erhielten Patienten in einer 2:1-Randomisierung Cemiplimab und bis zu 4 Zyklen platinhaltige Kombinationschemotherapie oder Placebo und Chemotherapie, anschließend Cemiplimab aller 3 Wochen bzw. Placebo. Eingeschlossen waren auch 146 Patienten mit plattenepithelialer Histologie. Es konnte eine signifikante Verbesserung des Ansprechens (47,9 vs. 22,7%), progressionsfreien (8,3 vs. 5,5 Monate, HR 0,48) und Gesamtüberlebens (23,5 vs. 12,1 Monate, HR 0,51) gezeigt werden. Patienten mit plattenepithelialer Histologie und Nicht-Plattenepithelkarzinom profitierten gleichermaßen. Kein Vorteil im Gesamtüberleben ergab sich bei PD-L1-Negativität, weswegen eine Zulassung nur für Patienten mit mindestens 1% PD-L1-exprimierenden Tumorzellen ausgesprochen wurde [1036]. Bei dem Therapiekonzept der Checkmate-9LA-Studie wurden 2 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie mit Nivolumab und Ipilimumab kombiniert. Anschließend erfolgt eine Erhaltungstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab bis zum Progress oder Auftreten inakzeptabler Toxizität [1030]. In einem 2:1-Studiendesign zeigte sich eine Verbesserung des Gesamtüberlebens von 15,6 Monaten vs. 10,9 Monaten (HR 0,66) durch Hinzunahme von Nivolumab und Ipilimumab gegenüber der Standardchemotherapie. Die Ansprechraten waren in der Patientengruppe mit einer PD-L1-Expression zwischen 1 und 49 % sowohl mit der Dreifachkombination (Keynote 407) als auch mit dem Vierfach-Regime (Checkmate9LA) niedriger als bei der Gruppe der Patienten mit mehr als 50% PD-L1-exprimierenden Tumorzellen. In der längerfristigen Beobachtung zeigte sich allerdings, dass insbesondere Patienten mit weniger als 1% PD-L1-exprimierender Tumorzellen von der doppelten Checkpointinhibition gegenüber Chemotherapie profitieren. Die immunassoziierte Toxizität war bei der Vierfachkombination, gefolgt von der Erhaltungstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab höher als bei der Therapie mit nur einem Checkpointinhibitor. Insbesondere kam es vermehrt zum Auftreten von endokrinologischen (vornehmlich Schilddrüse) und gastrointestinalen (Kolitis, Hepatitis) Nebenwirkungen kommen. Eine weitere Kombination zweier Checkpoint-Inhibitoren mit Chemotherapie wurde in der POSEIDON-Studie [1037]

untersucht und führte 04/2023 zur Zulassung. Bei Pati-enten mit einem Plattenepithelkarzinom wurden Platin/Gemcitabine oder Nab-Paclit-axel mit Durvalumab und Tremelimumab kombiniert. In der Subgruppe mit plat-tenepithelialer Histologie wurde (nach Ausschluss einer EGFR-Mutation und ALK-Fusion und entsprechend der Randomisierung) bei 124/128/122 Patienten die Kombi-nation aus Chemo- und doppelter Immuntherapie, Chemotherapie und Durvalumab bzw. Chemotherapie allein verglichen. Subgruppenanalysen ergaben Hinweise auf ein besseres progressionsfreies Überleben, sofern die Chemotherapie Paclitaxel enthielt. Die Mehrheit der Patienten erhielt jedoch aufgrund der globalen Verteilung Gemcita-bine. Vorteile im progressionsfreien Überleben (HR 0,77 95%KI 0,58-1,01) und Gesamtüberleben (HR 0,88 95%KI 0,68-1,16) waren deutlich geringer als in der Sub-gruppe mit nicht-plattenepithelialer Histologie (PFS HR 0,66 95%KI 0,52-0,84; OS HR 0,70 95%KI 0,56-0,87). Die 5 Jahres OS Daten bestätigten den Langzeit-Vorteil der 4-fach Kombination gegenüber der Chemotherapie (HR ITT 0.76, KI 0.64-0.89) Peters et al 2023. Die Kombination aus doppelter Immuntherapie mit Chemotherapie führte zu einer deutlich höheren Abbruchquote von 15,5 % versus 9,9 % bei alleiniger Chemotherapie. Die Gruppe mit Durvalumab plus Chemotherapie wies Vorteile hin-sichtlich des bestätigten Ansprechens (41,5 vs. 24,4%), progressionsfreiem Überleben (HR 0,68 95%KI 0,52-0,90) und Gesamtüberleben (HR 0,84 95%KI 0,64-1,10) gegen-über alleiniger Chemotherapie auf. Die Abbruchquote betrug 14,1%. Die Dreifachkom-bination kam aber nicht zur Zulassung.

Best Supportive Care (BSC) versus Kombinationschemotherapie und BSC In die 1995 publizierte Metaanalyse eingeschlossen waren 11 Studien, darunter 8 mit einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie (778 Patienten). In den Studien mit cisplatinbasierter Kombination belegt die Metaanalyse eine signifikante, wenn auch absolut geringe Verbesserung der medianen Überlebenszeit im Vergleich zu BSC (HR 0,73; $p < 0,0001$; mediane Überlebensverlängerung 6 Wochen bzw. 10 %ige Verbesserung des Überlebens nach einem Jahr 5 % vs. 15 %) [629]. Dies zeigt auch eine randomisierte Phase-III-Studie (725 Patienten) im Vergleich von 4 verschiedenen cis-platinbasierten Chemotherapieregimen gegenüber BSC (HR 0,77; $p = 0,0006$, medianes Überleben 8 vs. 5,7 Mon.) [315], [626]. Zudem belegen zwei weitere kleinere Phase-III-Studien einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie [627], [628]. In einer dieser Studien wurde die Lebens-qualität bewertet; es zeigte sich eine Verbesserung unter cisplatinbasierter Kombina-tionschemotherapie, nicht aber unter BSC [627]. Für Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) kann somit die Evidenz für einen Überlebensvorteil einer cisplatin-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber BSC als sicher angesehen werden. Somit kann bei Patienten im Stadium IV eine Chemotherapie zur Verbesserung der Überlebenszeit, der Krankheitskontrolle und der Lebensqualität als Therapieoption angeboten werden.

Platinfreie versus platinhaltige Kombinationschemotherapie Die Frage des Stellenwerts einer platinfreien Kombinationstherapie gegenüber einer platinhaltigen Kombinationstherapie wurde in einer Metaanalyse, die 37 Studien mit 7633 Patienten einschloss, untersucht [642]. Demgemäß ist die Behandlung der Wahl eine platinbasierte Kombinationstherapie. Bei Kontraindikationen gegen eine platin-haltige Chemotherapie kann eine platinfreie Drittgenerations-Zytostatika-Kombinati-onstherapie empfohlen werden. Evidenz zu nab-Paclitaxel Der Nutzen von nab-Paclitaxel (=nab = nanoparticle albumin bound) wurde in einer Phase-III-Studie bei 1052 Patienten mit Stadium IIIB und IV untersucht [1058], [1059]. Geprüft wurde eine Therapie mit nab-Paclitaxel 100mg /m² wöchentlich und Car-boplatin AUC 6,0 alle 3 Wochen im Vergleich zu Paclitaxel 200mg/m² und Carbopla-tin AUC 6,0 alle 3 Wochen. Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrate. Die Studienpatienten waren stratifiziert nach Stadium IIIB vs. IV, Alter (unter oder über 70 Jahre), Geschlecht, Histologie (Plattenepithel- vs. Adeno karzinom vs. andere) und ge-ographische Region (Nordamerika vs. Russland/Ukraine vs. Japan vs. Australien). Nab-Paclitaxel zeigte eine signifikant höhere Ansprechrate (ORR 33 vs. 25%, ORR Ratio 1,313, 95 % CI der Response Ratio 1,082 – 1,592, $p < 0,005$). Bei Patienten mit Plat-tenepithelkarzinom betrug die Ansprechrate 41 vs. 24 % (Response rate ratio 1,680, 95 % CI 1,271 – 2,221, $p = 0,001$). Bezüglich des progressionsfreien und des Gesamt-überlebens zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtkollektiv. Bei Patienten über 70 Jahre ergaben sich im Rahmen einer Subgruppenanalyse Hinweise auf einen deutlichen Überlebensvorteil (19,9 vs. 10,4 Monate, $p < 0,009$). Grad-3-Neu-ropathien, Neutropenien, Arthralgien und Myalgien traten signifikant weniger häufig unter nab-Paclitaxel als unter Paclitaxel auf. Im Paclitaxel-Arm traten weniger Throm-bozytopenien und Anämien auf. Ein Vorteil von nab-Paclitaxel scheint die kürzere Infusionsdauer sowie wegen der ver-änderten Darreichungsform und damit besserer Akutverträglichkeit die fehlende Not-wendigkeit der Komedikation mit hochdosierten Steroiden zu sein.

Stellenwert von Drittgenerationszytostatika Als Kombinationspartner stehen die Zytostatika der zweiten Generation wie Etoposid, Vindesin, Mitomycin und Ifosfamid oder der dritten Generation, wie Gemcitabin, Pacli-taxel, nab-Paclitaxel, Docetaxel und Vinorelbin zur Verfügung. Im Vergleich zu Best-Supportive-Care haben die Drittgenerationszytostatika in der Mono-chemotherapie ihren Vorteil für das Gesamtüberleben gezeigt [630], [633], und sind mittlerweile in der Kombination mit Cisplatin als untereinander äquieffektiv [634], [635], [636]. Die Frage der Überlegenheit von Drittgenerations-Cisplatin Kombinationen gegenüber Zweitgenerations-Cisplatin-Kombinationen wurde in einer Reihe von Phase-III-Studien ohne einheitliches

Ergebnis überprüft [638], [639], [687], [640], [649], [643]. Drei prospektiv randomisierte Studien zeigen einen signifikanten Überlebensvorteil von Drittgenerations-Kombinationen gegenüber Zweitgenerations-Kombinationen (Cisplatin/Vinorelbin versus Cisplatin/Vindesin [759]; Carboplatin/Gemcitabin versus Mitomycin, Cisplatin, Ifosfamid) [643]; Cisplatin/Docetaxel versus Cisplatin/Vindesin [644]. In zwei Metaanalysen wurden Effekte von Drittgenerations-Zytostatika gegenüber Zweitgenerationszytostatika untersucht. Eine Metaanalyse überprüfte die Effektivität von Gemcitabin-Kombinationen gegenüber einer Monotherapie sowie einer Zwei- bzw. Dreifachtherapie von II. und III. Generationssubstanzen. Die getrennte Analyse der Studien mit Kombinationschemotherapie zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für die Kombination Gemcitabin und Cisplatin gegenüber der Kombination von Platin-derivat und Zweitgenerationszytostatikum [Yerokun, BA et al. 2017]. In einer zweiten Metaanalyse wurde in der platinbasierten Kombinationstherapie Docetaxel gegen Vin-caalkaloide (Vinorelbin oder Vindesin) verglichen. Docetaxel war statistisch signifikant überlegen gegenüber Vinkaalkaloiden hinsichtlich Überleben und Toxizität [646]. Diese Metaanalyse wurde auf Basis individueller Patientendaten aktualisiert und kommt zum identischen Ergebnis hinsichtlich der klinischen Effektivität [647].

Mono- versus Kombinationschemotherapie

Zweitgenerationszytostatika Zwei Metaanalysen, überwiegend mit Zweitgenerationszytostatika durchgeführt, belegen einen signifikanten Vorteil einer Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie [660], [648]. Die Kombinationstherapie ergibt ein besseres Ansprechen (20 - 35 %) und ein minimal verbessertes 1-Jahres-Überleben (24,4 % bzw. 21,7 %), allerdings bei gesteigerter Toxizität und therapieassoziierter Mortalität (< 1 % vs. 2-3 %).

Drittgenerationszytostatika

Auch für die Drittgenerationszytostatika wurde ein Vorteil der Kombination gegenüber einer Cisplatin-Monotherapie mit verbessertem Ansprechen und Überleben gezeigt [1060], [714], [715], [719]. In einer Metaanalyse wurde die Frage einer Monotherapie vs. Kombinationstherapie untersucht. Die platinhaltige Kombinationstherapie war gegenüber III. Generations-Monotherapien hinsichtlich Ansprechen (OR= 2,62; 95 % CI, 2,22 bis 3,09; P< 0.0001) und Überleben (OR= 1,38; 95 % CI, 1,17 bis 1,63; P=0,0001, OS nach einem Jahr 35 % vs. 25 %) signifikant überlegen [642].

Therapiedauer In zwei randomisierten Studien wurde die Zeitdauer der Chemotherapie geprüft. Eine Studie sollte einen Unterschied der 6-monatigen Überlebensrate von > 33 % bzw. der medianen Überlebenszeit (MÜZ) von 4 auf 6 Monate beim Vergleich von 3 versus 6 Zyklen Mitomycin/Vinblastin/Cisplatin zeigen. Ein Unterschied wurde nicht festgestellt (MÜZ 6 versus 7 Monate; p = 0,2); allerdings erhielten im Vergleichsarm nur 31 % der Patienten 6 Zyklen Chemotherapie [716]. In einer weiteren Studie sollte ein Unterschied in der 1-Jahres-Überlebensrate von 15 % gezeigt werden. Geprüft wurde die Gabe von 4 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel versus fortlaufender Gabe von Carboplatin/Paclitaxel bis zur Erkrankungsprogression. Im Falle der Erkrankungsprogression wurde in beiden Armen auf wöchentliche Gabe von Paclitaxel umgestellt. Weder für die Überlebenszeit noch Lebensqualität konnte die Überlegenheit eines Therapiearmes nachgewiesen werden [717]. Aus beiden Studien wird kein Vorteil im Hinblick auf Überlebenszeit oder Lebensqualität für eine über vier Therapiezyklen hinausgehende Behandlung offensichtlich. In einer auf IPD-Basis (individual patient data) geführten Metaanalyse unter Einschluss aller randomisierten Studien, die in der Erstlinie sechs Zyklen versus eine niedrigere Zyklenanzahl einer platinbasierten Kombinationschemotherapie prüften, wird dies bestätigt [717], [1061]. Auf Basis von vier eingeschlossenen Studien (1139 Patienten) zeigt die Analyse (3-4 Zyklen versus 6 Zyklen) lediglich einen Unterschied für das progressionsfreie Überleben (Median) von 23 Tagen (5,33 vs. 6,09 Monate; HR = 0,79, p = 0,007); nicht jedoch für die Remissionsrate (36,5 % vs. 41,3 %; p = 0,16) bzw. das Gesamtüberleben (8,68 vs. 9,54 Monate; HR = 0,94, p = 0,33). Die Ansprechrate ist mit 41,3 % vs. 36,5 % geringfügig höher, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ist (p=0,16). Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt die Metaanalyse eine höhere Rate von schweren Anämien (> Grad 3) bei Therapieregimen mit 6 Zyklen 7,8 % vs. 2,9 %).

Stellenwert der Erhaltungstherapie: [s. Leitlinie]

Hintergrundinformation zu den Empfehlungen 8.99 – 8.105 aus der S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 4.0[3]

(zugehörige Referenzen sind der Leitlinie zu entnehmen)

Systemtherapie (Erstlinie) bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

Die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC Stadium IV sollte systemisch erfolgen. Eine Ausnahme kann das oligometastasierte NSCLC darstellen (vergleiche hierzu Kapitel 8.6.14. Bei der Auswahl der geeigneten Medikamente müssen folgende Faktoren berücksichtigt werden: Histologie (Plattenepithel-Karzinom versus nicht-Plattenepithel-Karzinom) Nachweis einer therapierbaren Mutation oder Translokation (z.B. EGFR, BRAF, ALK, ROS1, NTRK, RET, MET, KRAS, NRG1, HER2 (ERBB2)), die immunhistochemische PD-L1 Expression sowie Alter, Ko-Morbiditäten und der Allgemeinzustand (nach Karnofsky oder ECOG). Die Erstlinien-Therapie eines nicht plattenepithelialen NSCLC mit therapierbarer Mutation oder Translokation sollte, wenn nicht wichtige Ausschlusskriterien vorliegen, mit geeigneten und zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) als orale Therapie erfolgen.

Für Patienten mit einem nicht plattenepithelialen NSCLC ohne therapierbare Treiber-mutation und in palliativer Therapiesituation, war die platinbasierte Kombinations-Chemotherapie mit einem Pemetrexed haltigem Schema, gefolgt von einer Mono-Erhaltungstherapie, bislang der Standard in der Erstlinien-Behandlung.

In den letzten Jahren wurden Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) entweder als Monotherapie, oder als Kombinationstherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie in Phase II und III Studien getestet. Die Ergebnisse dieser Studien waren zum großen Teil so eindeutig, dass eine ICI-basierte Therapie den derzeitigen Standard der palliativen Erstlinien-Therapie von Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0 oder 1) und ohne weitere Ausschlusskriterien darstellt.

Immun-Checkpoints werden von einer Reihe co-stimulierender und co-inhibitorischer Moleküle orchestriert, die die Aktivität und Effektorfunktionen von T-Lymphozyten regulieren. Dieses komplexe Konstrukt steuert sich unter normalen physiologischen Bedingungen selbst, wird aber während der malignen Transformation manipuliert [1088]. Immun-Checkpoints, die vor allem durch die Oberflächenproteine CTLA-4 und PD-1 sowie dessen Liganden PD-L1 repräsentiert werden, hemmen die T-Zell Funktion. So führen die Immun-Checkpoint vermittelten Signalwege etwa zu einer Verringerung der T-Zell Proliferation, des Zytokin-Ausstoßes sowie der Sekretion zytotoxischer Granula [1089]. In den letzten Jahren wurden Antikörper, so genannte Immun-Checkpoint Inhibitoren (ICI) entwickelt, die die T-Zell Funktion wiederherstellen sollen. Beim NSCLC wurden ICI gegen PD-1 und PD-L1 sowie CTLA-4 getestet. In Phase III Studien wurde das Weiteren der Einsatz von ICI bzw. ICI+ICI in Kombination mit Chemotherapie und Chemotherapie+Antiangiogenese überprüft. Eine Monotherapie mit Pembrolizumab (bei Vorliegen einer PD-L1 Expression bei $\geq 50\%$ der Tumorzellen (TC)) oder Atezolizumab (bei Vorliegen einer PD-L1 Expression bei $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $\geq 10\%$ der tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC)) sowie mehrere ICI+Chemotherapie(+Bevacizumab)-Kombinationen sind mittlerweile für die palliative Erstlinientherapie des nicht-plattenepithelialen NSCLC (ohne Treiber-mutation) zugelassen.

Hintergrund 8.99 und 8.100

In einer Phase III Studie (Keynote 189, NCT02578680) [1040], [1104], [880] wurde bei unbehandelten NSCLC Patienten mit nicht-Plattenepithel-Ca die Kombination einer Chemo-Immuntherapie bestehend aus Platin plus Pemetrexed (PP) plus Pembrolizumab verglichen mit PP. In einem 2:1 Schema wurden insgesamt 616 Patienten randomisiert. Die primären Endpunkte waren Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben. Die Therapie erfolgte unabhängig vom PD-L1 Status, wurde aber stratifiziert ($<1\%$ vs $>1\%$). Weitere Stratifikationsmerkmale waren das verwendete Platin (Cis-platin versus Carboplatin) und der Raucherstatus. Im PP Arm war das cross-over nach Progress zu einer Pembrolizumab Monotherapie möglich, was von 40,8% der Pat. in diesem Arm wahrgenommen wurde. Das Ansprechen der Gesamtgruppe lag im PP Arm bei 19,4 %, im Chemo-Immuntherapie-Arm war es mit 48 % mehr als doppelt so hoch. Der co-primäre Endpunkt PFS wurde erreicht mit einem mPFS von 9,0 Monaten versus 4,9 Monaten im PP Arm (HR 0,49). Auch der andere co-primäre Endpunkt OS wurde erreicht mit einem medianen Gesamtüberleben von 22 Monaten versus 10,6 Monaten im PP Arm (HR 0,56). Des Weiteren waren sowohl PFS als auch OS für alle drei PD-L1 Expressionsgrade ($<1\%$, $1-49\%$ $> 50\%$) signifikant für den Kombinations-Arm. Bei Patienten mit hoher PD-L1 Expression ($>50\%$) lag dabei die hazard ratio bei 0,59 für das OS und 0,36 für das PFS. Bei Patienten ohne PD-L1 Expression zeigte sich eine HR von 0,51 für das OS und 0,64 für das PFS. Die Toxizität (CTC Grad 3-5 betrug im PP Arm 66,8 %, im Chemo+Pembrolizumab-Arm 72,1 %; wobei CTC Grad 5 (Tod) in beiden Armen bei etwa 7 % lag. Mit 33,6 % mussten im

Kombinations-Arm mehr als doppelt so viele Patienten zumindest einen Teil der Therapie abbrechen als im PP Arm. Es traten keine überraschenden Nebenwirkungsereignisse auf, die Nebenwirkungen waren beherrschbar.

In einer Phase III Studie (ImPOWER 132, NCT 026573434) [1041] wurde ebenfalls eine platinbasierte Chemotherapie mit Pemetrexed (PP) verglichen mit dieser Chemotherapie plus in dieser Studie Atezolizumab (APP). Nach 4-6 Therapiezyklen konnte eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed im PP Arm oder Atezolizumab+Pemetrexed im APP Arm durchgeführt werden. 578 Patienten wurden 1:1 randomisiert. Die co-primären Endpunkte waren PFS und OS (durch den Investigator beurteilt). Der PD-L1 Status war kein Einschlusskriterium und wurde auch nicht stratifiziert. Stratifizierungsmerkmale waren das Geschlecht der Raucherstatus der Allgemeinzustand nach ECOG sowie das eingesetzte Chemotherapie-Regime. Der primäre Endpunkt PFS in der ITT Population war signifikant positiv für die Chemo-Immuntherapie mit einem PFS von 7,6 Monaten (versus 5,2 Monaten im Chemotherapie-Arm); HR 0,60, $P < 0.0001$. In der Subgruppenanalyse waren alle stratifizierten Patientencharakteristika ebenfalls signifikant in Bezug auf ein besseres PFS unter Chemoimmuntherapie. Lediglich die Patientengruppe mit Lebermetastasen zeigte mit einer HR von 0,77 keine Signifikanz (PFS unter PP 4,0 Monate vs 4.4 Monate unter APP). Im co-primären Endpunkt Gesamtüberleben konnte für die ITT Population jedoch keine Signifikanz erreicht werden. Hier zeigte sich ein medianes Überleben von 18,1 Monaten unter der 3-fach-Therapie versus 13,6 Monaten unter Chemotherapie (HR 0,81, $P = 0,0797$). In der Subgruppenanalyse der stratifizierten Merkmale zeigte sich für das Gesamtüberleben lediglich die Gruppe ohne Lebermetastasen signifikant mit einer HR von 0,76 (medianes Überleben 19,9 Monate (APP) versus 14,2 Monate (PP)).

In einer Phase III Studie (ImPower 130, NCT02367781) [728] wurde die Kombination aus einer Chemotherapie (Carboplatin plus nab-Paclitaxel (CnP) und Atezolizumab verglichen mit der alleinigen Chemotherapie (CnP). In einem 2:1 Schema wurden insgesamt 723 Patienten randomisiert. Der PD-L1 Status war kein Einschluss- aber Stratifikationsmerkmal. Weitere Stratifikationsmerkmale waren Geschlecht und das Vorhandensein von Lebermetastasen. Die co-primären Endpunkte waren PFS und OS. Als Erhaltungstherapie wurden im CnP Arm Pemetrexed alle drei Wochen oder beste supportive Maßnahmen (BSC) angeboten, im Atezolizumab+CnP Arm war es Atezolizumab. 40,8% erhielten im CnP-Arm nach Progress eine Zweitlinien-Therapie mit Atezolizumab. Stratifikationsmerkmale waren das Geschlecht, Lebermetastasen bei Studieneinschluss sowie die PD-L1 Tumorexpression. In beiden Armen hatten knapp 20 % eine hohe PD-L1 Expression; PD-L1 negativ waren etwa 52 %. Das Ansprechen lag in der Gesamtgruppe bei 49,2 % für die Kombinationstherapie; bei 31,9 % für den CnP Arm. Das PFS lag im CnP-Arm bei 5,5 Monaten, im Chemo-Immuntherapie-Arm bei 7 Monaten (HR 0,64; $P < 0.0001$). Auch der andere co-primäre Endpunkt OS war für die EDT Population signifikant positiv mit einer HR von 0,79 ($P = 0.033$). Das mediane Gesamtüberleben lag im CnP Arm bei 13,9 Monaten, im CnP+Atezolizumab-Arm bei 18,6 Monaten. Das PFS war für alle drei unterschiedenen PD-L1 Gruppen (hoch/niedrig/negativ) signifikant besser für die Dreifach-Therapie mit jeweiligen hazard ratios von 0,41, 0,61 und 0,72. Im Gesamtüberleben konnte jedoch im Gegensatz zur Gesamt-Population in keiner der drei PD-L1 Gruppen eine Signifikanz erreicht werden. Die CTC Grad 3-5 Toxizität (behandlungsbedingt) lag im Kontrollarm bei 60,7 %, im Chemo-Immuntherapie-Arm bei 74,9 %. Dabei verstarben im CnP+ Atezolizumab-Arm acht Patienten (1,7 %), im CnP Arm ein Patient (0,4 %). Unerwünschte Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führten, lagen im CnP-Arm bei 22 % vor, im Dreifach-Therapie-Arm bei 26,4 %. Das Sicherheitsprofil von Atezolizumab plus Chemo-therapie stimmte mit den unerwünschten Ereignissen der Einzelsubstanzen überein, ohne neue Sicherheitssignale.

In einer Phase III Studie (ImPOWER 150, NCT02366143) [1105], [1091], [1106], [1107] wurden 1.202 Patienten mit NSCLC im Stadium IV in drei Arme randomisiert: Arm A: Carboplatin+Paclitaxel+Atezolizumab, Arm B: Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab+Atezolizumab, Arm C: Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab (sog. „Sandler-Schema“). Stratifikationsmerkmale waren das Geschlecht der PD-L1 Status sowie Lebermetastasen. Co-primäre Endpunkte waren das PFS in der ITT Population, das PFS in einer molekularen Subgruppe (Expression der Gene PD-L1, CXCL9 und Interferon- γ (Teff-high)) sowie das Gesamtüberleben der ITT Population. Das statistische Design sah vor, zunächst Arm B versus Arm C zu testen. Falls hier das Gesamtüberleben signifikant positiv ist, dann auch Arm A versus am C auszuwerten. Das PFS war signifikant positiv für die 4-fach Kombination im Vergleich zum Sandler Schema (Arm C). Das mediane PFS lag bei 8,3 Monaten versus 6,8 Monaten; HR 0,59; $P < 0.0001$. Auch das Gesamtüberleben als co-primärer Endpunkt war signifikant positiv mit einem medianen OS von 19,2 Monaten für die 4-Therapie im Vergleich zu 14,7 Monaten für das Sandler Schema, HR 0,78; $P = 0.0164$. Schließlich war auch der dritte co-primäre Endpunkt TEFF-high in Bezug auf das PFS zwischen Arm B und C signifikant positiv (HR 0,505, $P < 0.0001$). In allen drei getesteten PD-L1 Subgruppen (PD-L1 negativ/niedrig/hoch) zeichnete sich ein Trend für die 4-fach Therapie ab mit diesbezüglichen hazard ratios von 0,82, 0,80 und 0,70, es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Vorteil. Auch das Gesamtüberleben zwischen Arm C (4-fach Therapie) gegenüber Arm A (Chemo+Immuntherapie) zeigte sich lediglich ein Trend zur Signifikanz mit einer hazard ratio von 0,88 und einem P-Wert von 0.2041. Das Ansprechen war

in Arm B (4-fach Therapie) am höchsten mit 56 %, in Arm A und C niedriger mit jeweils 40 bzw. 41 %. Eine besonders hohe Ansprechrate zeigte die Subgruppe der PD-L1 hoch exprimierenden Tumore mit 69 % (versus 49 % im Sandler Schema Arm). Nebenwirkungen der CTC Grade 3-5 waren im Arm der 4-fach Therapie mit 60 % am höchsten, gefolgt vom Arm C (Sandler-Schema) mit 51 %. Die niedrigste Toxizität wies Arm A (Chemo+ Immuntherapie) mit 44 % auf. Auch behandlungsbedingte Todesfälle zeigten sich im Arm B mit 3 % am häufigsten, im Arm C mit 2 % und im Arm A mit 1%. Es traten keine neuen oder überraschenden Toxizitätssignale auf. Die 4-fach Therapie führte nicht zu einem häufigeren Therapieabbruch als die 3-fach Therapie. Für diese Studie liegen auch Auswertungen zur Lebensqualität vor. Bis Zyklus 13 gab es in keinem Arm eine klinisch relevante Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes oder der körperlichen Funktionsfähigkeit. Durchschnittlich verschlechterten sich beide Parameter während der Zyklen 2-6 und verbesserten sich nach der Chemo-therapie (ab Zyklus sechs) wieder. Des Weiteren waren die Mittelwerte für den allgemeinen Gesundheitszustand und die körperliche Funktionsfähigkeit in beiden Armen ähnlich.

In einer sehr komplexen Phase III Studie (CheckMate 227 Part eins) [1108], [1038] wurde versucht in einem 6-armigen Design verschiedene Fragestellungen bzgl. der Effektivität einer kombinierten Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie bestehend aus Nivolumab 3 mg/kg alle zwei Wochen Plus Ipilimumab 1 mg/kg alle sechs Wochen zu beantworten. Verglichen wurde diese Immun-Immun-Therapie mit Chemotherapie. In der $\geq 1\%$ PDL-1 exprimierenden Kohorte gab es einen weiteren Arm mit Nivolumab-Monotherapie. In der $< 1\%$ PDL-1 Kohorte war ein weiterer Arm mit Nivolumab+Chemotherapie vorhanden. Die sechs Arme wurden in zwei Gruppen aufgeteilt mit PDL-1 Expression $\geq 1\%$ (N = 1.189 Patienten) und einer Gruppe $< 1\%$ PDL-1 Expression (N = 550 Patienten). Die co-primären Endpunkte waren das Gesamtüberleben in PDL-1 selektierten Patientengruppen, sowie das PFS in TMB (Tumor mutational burden; Mutationslast) selektierten Populationen, die mit Nivolumab und Ipilimumab versus Chemotherapie behandelt wurden. Einschlusskriterien waren ein bisher unbehandeltes NSCLC im Stadium IV ohne EGFR/ALK Alteration und ein Allgemeinzustand ECOG 0-1. Stratifiziert wurde nach Plattenepithel- versus Nicht-Plattenepithel-Karzinom-Histologie.

Die Daten zum progressionsfreien Überleben der Kohorte mit $< 1\%$ PDL-1 Expression zeigen unabhängig von der Histologie, einen signifikanten Vorteil für das progressionsfreie Überleben der Patienten, die mit Chemotherapie+Nivolumab behandelt wurden, im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie. Das mediane PFS betrug 5,6 Monate im Chemotherapie+ Nivolumab-Arm und 4,7 Monate im Chemotherapie-Arm (HR 0,73; 95%KI 0.56-0,93). In der Subgruppe der nicht-plattenepithelialen NSCLC war die HR mit 0,68 signifikant in Bezug auf das PFS.

Zudem zeigte sich für Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie eine Signifikanz für das PFS von Tumoren mit einer TMB ≥ 10 mut/MB (0.58 (97.5% CI, 0.41–0.81). In Tumoren mit einer niedrigeren TMB < 10 mut/MB verliefen die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS für Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie nahezu identisch mit einer HR von 1,07 (95 KI 0,84-1,35). Das mediane PFS lag bei 7,2 Monaten für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab (bei Vorliegen einer TMB ≥ 10 mut/MB).

Das Gesamtüberleben der Nivo-Ipi Kohorte mit einer PD-L1 Expression $< 1\%$ lag bei 17.2 Monaten versus 12.2 Monaten für die Chemo-Kohorte (HR 0.62; 95%CI 0.48-0.78).

In der Kohorte mit einer PD-L1 Expression $\geq 1\%$ wurde der primäre Endpunkt OS erreicht. Die Nivo+Ipi Kohorte zeigte hier ein mOS von 17,1 Monaten im Vergleich zum Chemo-Vergleichsarm mit einem mOS von 14,9 Monaten (HR 0.79; p=0.007). In der Gruppe der Patienten mit einer PD-L1 Expression von $\geq 50\%$ zeigte sich ein mOS von 21.2 Monaten; der Kontrollarm blieb vom mOS unverändert (HR 0.70).

Fazit: Die CheckMate 227 Studie erreichte den primären Endpunkt OS in der Gruppe der Pat. mit PD-L1 Status $\geq 1\%$. Auch für die Gruppe der Pat. mit PD-L1 Status $< 1\%$ konnte in Bezug auf das mOS ein deutliches Signal generiert werden. Der Zulassungsantrag für die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab bei der EMA wurde jedoch von der Firma zurückgezogen, so dass hier keine Zulassung kommen wird.

In einer Phase III Studie (CheckMate 9LA) [1030] wurden 719 Patienten mit NSCLC im Stadium IV in zwei Arme randomisiert: Arm A Nivolumab 360 mg alle 3w und Ipilimumab 1 mg/kg alle 6w sowie eine systemische Chemotherapie aller 3 Wochen über 2 Zyklen. Arm B: Chemotherapie (bei nicht-Plattenepithel-CA Pat. war dies wie in Arm A Platin + Pemetrexed alle 3w, allerdings 4 Zyklen mit einer Möglichkeit der Pemetrexed Erhaltungstherapie. Stratifiziert wurde nach PD-L1 Status, Geschlecht und Histologie, der primäre Endpunkt war das OS. Dieser wurde erreicht mit einer HR von 0,66, p=0,0006. Dabei lag das mediane OS in Arm A bei 15,6 Monaten und in Arm B bei 10,9 Monaten. In der Subgruppe der Nicht-Plattenepithel-Karzinome lag das mOS in der Chemo-ICI-ICI Gruppe bei 17,0 Monaten, das der Kontrollgruppe bei 11,9 Monaten (HR 0,69). Die OS Daten waren sowohl für die PD-L1 negative Gruppe als auch für die Gruppe mit PD-L1 $> 1\%$ positiv mit HR Raten von 0,62 und 0,64. In der PD-L1 Gruppe $> 50\%$ lag die HR bei 0,66. Auch die mPFS Daten zeigten sich positiv gegenüber dem Behandlungsarm mit 6,7 Monaten vs 5,0 Monaten (HR 0,68). Die Länge des Ansprechens lag in Arm A bei 11,3 Monaten vs 5,6 Monaten in Arm B, wobei sich die Kurven bereits nach 3 Monaten trennen. Hinsichtlich der Toxizität zeigte sich eine Rate von CTC Grad 3 / 4 Nebenwirkungen von 47% im Behandlungsarm vs 38% im Kontrollarm. CTC Grad 5 Nebenwirkungen traten in beiden Armen mit 2% auf.

Aufgrund der niedrigeren Zyklenzahl an Chemotherapie im Behandlungsarm zeigten sich weniger hämatologische Nebenwirkungen, jedoch immun-bedingte Toxizität mit CTC Graden 3/4 bezüglich Haut (4%), endokrine Organe (3%), Gastro-Intestinum (6%) und Leber (4%). Es liegen 5 Jahres Daten vor (OS ITT HR 0,73 KI 0,62-0,85, OS in nicht-plattenepithelialer Histologie HR 0,77 KI 0,64-0,94) [1109].

In einer Phase III Studie (EMPOWER-Lung 3, NCT 03409614) [1036] wurde eine platin-basierte Chemotherapie verglichen mit dieser Chemotherapie plus Cemiplimab(CEM). Nach 4 Zyklen ohne Progress konnte eine Erhaltungstherapie mit CEM alle 3 Wochen für 108 Wochen oder bis zum Progress fortgesetzt werden (in der Zulassung wurde der Passus 108 Wochen entfernt). Außerdem konnte Pemetrexed ebenfalls als Erhaltungstherapie alle 3 Wochen fortgesetzt werden, wenn dies als Kombinationspartner zum Pemetrexed während der ersten vier Kurse verabreicht wurde. 466 Patienten wurden 2:1 (zugunsten der Chemo-CEM Kombination) randomisiert. Der primäre Endpunkt war das OS, besonders wichtige sekundäre Endpunkte PFS und RR. Die Patienten wurden nach Histologie und PD-L1 Status stratifiziert. Es konnten auch Patienten in den Stadien IIIB und IIIC eingeschlossen werden, wenn diese für eine definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kamen. EGFR-Mutationen sowie Translokationen im ALK und ROS1 Gen mussten vorher ausgeschlossen sein. Der primäre Endpunkt OS in der ITT Population war signifikant positiv für die Chemo-Immuntherapie mit einem mOS von 21,9 Monaten (versus 13 Monaten im Chemotherapie-Arm); HR 0,71, P=0,014. Das PFS war ebenfalls signifikant besser im Chemo-CEM Arm mit 8,2 Monaten (versus 5 Monaten im Chemotherapie Arm); HR 0,56, P<0,0001. In der stratifizierten Subgruppe der Pat. mit PD-L1 Expression <1% zeigt sich für das OS eine HR von 1,01 (für die PD-L1 Expressionsgrade 1-49% und ≥50% ergab sich eine HR von 0,52 und 0,51 zugunsten der Chemo-Immuntherapie). Daher ist in der Zulassung die Gruppe der Pat. mit PD-L1 <1% nicht enthalten. Auch der zweite wichtige Endpunkt RR wurde erreicht und war signifikant positiv (OR 2,68 (95%KI 1,72-4,19); P<0,0001.

In einer Phase III Studie (POSEIDON, NCT 03164616) [1037] wurde in einem drei-armigen Design (1:1:1) eine platinbasierte Chemotherapie mit platinbasierter Chemotherapie und Durvalumab (DUR) sowie mit platinbasierter Chemotherapie und DUR und Tremelimumab (TRE) verglichen. In den Interventionsarmen wurden 4 Zyklen (alle 3 Wochen) der Immunchemotherapie in der Induktionsphase verabreicht; im Chemotherapie Kontroll Arm konnten bis zu 6 Zyklen (alle 3 Wochen) appliziert werden. Als platinbasierte Chemotherapie standen bei nicht-plattenepithelialer Histologie Cis- bzw. Carboplatin in Kombination mit entweder Pemetrexed oder Carboplatin mit nab-Paclitaxel zur Auswahl. Als Erhaltungstherapie erhielten die Patienten im Chemo-DUR Arm bis zur Progression oder inakzeptabler Toxizität DUR (alle 4 Wochen). Im Chemo-DUR-TRE Arm wurde in der Erhaltung zusätzlich zu DUR (alle 4 Wochen bis zum Progress oder inakzeptabler Toxizität) eine einmalige 5. Dosis TRE (zum Zeitpunkt der 6. Gabe von DUR) appliziert. Patienten, die in der Induktionsphase die Substanz Pemetrexed erhalten hatten, konnten in allen Armen alle 4 Wochen mit Pemetrexed (bis zum Progress oder inakzeptabler Toxizität) weiterbehandelt werden. EGFR oder ALK Alterationen waren ausgeschlossen; neben dem Stadium (IVA vs. IVB) wurde nach Histologie sowie PD-L1 Status (≥50% vs. < 50% Expression) stratifiziert. Die gemeinsamen primären Endpunkte waren PFS und OS (jeweils Chemo und DUR versus Chemo). PFS und OS (Chemo+DUR+TRE versus Chemo) waren alpha kontrollierte sekundäre Endpunkte. Der primäre Endpunkt PFS wurde für Chemo+DUR erreicht mit einem mPFS von 5,5 Monaten (vs. 4,8 Monaten im Chemo-Arm); HR 0,74 (95%KI 0,62-0,89), P=0,00093; der zweite primäre Endpunkt wurde noch nicht erreicht (HR 0,86 (95%KI 0,72-1,02), P=0,07581. Bei den alpha kontrollierten sekundären Endpunkten waren sowohl das PFS als auch das OS für die Chemo+DUR+TRE behandelten Patienten signifikant besser als für die Patienten im Chemo Arm. Das mPFS lag hier bei 6,2 Monaten (vs. 4,8 Monaten Chemo), HR 0,72 (95%KI 0,60-0,86), P=0,00031 und das mOS bei 14,0 Monaten (vs. 11,7 Monaten Chemo) HR 0,77 (95%KI 0,65-0,92), P=0,00304. Die Histologie, die ein Stratifizierungsmerkmal war, zeigte lediglich für die Gruppe der Nicht-Plattenepithel-Karzinome einen signifikanten Unterschied für das OS (Chemo+DUR+TRE 17,2 Monate (vs 13,1 Monate Chemo)) HR 0,70 (95%KI 0,56-0,87); nicht jedoch für die Plattenepithel Karzinome (HR 0,88 (95%KI 0,68-1,16)). Für die Kombination aus Chemo+DUR war in keiner histologischen Subgruppe das OS signifikant verbessert (im Vergleich zu Chemo). Der PD-L1 Status war im Chemo+DUR+TRE Arm in Bezug auf das OS sowohl für die ≥50% als auch für die <50% exprimierenden Tumoren signifikant mit einem Vorteil gegenüber dem Chemo Arm belegt. Daher erfolgte die Zulassung für die Kombination aus Chemo+DUR+TRE, unabhängig vom PD-L1 Status.

Therapie bei PD-L1 Expression von ≥50% und ECOG 0-1

In einer Phase IB Multi-Cohorten-Studie (KEYNOTE-001, NCT01295827) [882] wurde eine Pembrolizumab Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC getestet. Dabei erfolgte die Behandlung sowohl in der palliativen Erstlinie als auch in weiteren Therapie-Linien. Pembrolizumab wurde in einer Dosis von 2 oder 10 mg/kg über 30 Minuten alle drei Wochen bzw. 10 mg/kg alle zwei Wochen infundiert. Das Ansprechen wurde zunächst als zentrale Beurteilung in 2016 bewertet; in der letzten Auswertung 2019 als „immun-related“ Ansprechen (irRC) durch die Investigatoren. 550 Patienten mit fortgeschrittenen NSCLC wurden eingeschlossen, davon 101 Therapie-naiv. Nur diese Subgruppe wird im Weiteren erläutert. Das Ansprechen lag hier bei 41,6 %, die Tumorkontrollrate (DCR) bei 84 %. Es konnte ein medianes

Gesamtüberleben von 22,3 Monaten (17,1-32,3 Monaten) erreicht werden. Dabei lag das mediane Gesamtüberleben der Gruppe mit einer hohen PD-L1 Expression $\geq 50\%$ bei 35,4 Monaten, das der Gruppe mit einer PD-L1 Expression von 1-49 % bei 19,5 Monaten. Das 5-Jahres Überleben für die Gruppe mit einer hohen PD-L1 Expression $\geq 50\%$ wurde mit 29,6% angegeben, das der Gruppe mit einer PD-L1 Expression von 1-49 % mit 15,7%.

In einer Phase-III-Studie (KEYNOTE-024, NCT02142738) [1035], [1034], [1110], [1034] mit 305 unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wurde platinbasierte Standardchemotherapie (investigator's choice) mit Pembrolizumab Monotherapie (200mg i.v. alle 3 Wochen) verglichen. Eingeschlossen wurden Patienten, die auf mindestens 50 % ihrer Tumorzellen PD-L1 exprimierten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-Fusion. Crossover vom Chemotherapie-Arm zur Pembrolizumab-Therapie bei Krankheitsprogression war erlaubt. Primärer Endpunkt war das mediane PFS im zentralen Review. Das mediane PFS mit Pembrolizumab betrug 10,3 Monate (95 % KI 6,7 bis nicht erreicht) und war damit signifikant dem Chemotherapiearm überlegen (6,0 Mon., KI 4,2-6,2). Die Hazard Ratio für Progression betrug 0,5 (95% KI 0,37-0,68, $p < 0.001$). Das mediane Gesamtüberleben war 30 Monate (95 % CI, 18,3 Monate bis noch nicht erreicht) im Pembrolizumab-Arm verglichen mit 14,2 Monaten (95% KI, 9,8-19 Monate) im Chemotherapie-Arm; HR 0,63; $P = 0.002$. Die Ansprechrate betrug in der Pembrolizumab-Gruppe 44,8 % vs. 27,8 % in der Chemotherapie-Gruppe. Die Therapie mit Pembrolizumab war weniger toxisch, sowohl bezüglich aller gelisteten Nebenwirkungen (adverse events grade 1-5; Pembrolizumab 73,4 %, Chemotherapie 90,0 %) als auch bezüglich der schweren Nebenwirkungen (Toxizität nach CTC 3-5; Pembrolizumab 26,6 % vs. Chemotherapie 53,3 %). Neue Signale bezüglich der Art der Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Überlegenheit von Pembrolizumab war in allen Subgruppen gegeben (Histologie, Alter, Ethnizität u.a.). Zusätzlich wurden Lebensqualitätsdaten dieser Studie berichtet. Die Lebensqualität wurde untersucht mit den QLQ-C30, QLQ-LC13 sowie EQ-5D-3L Fragebögen. Im QLQ-C30 Fragebogen zeigte sich ein Score von 6,9 für Pembrolizumab und -0,9 für die Chemotherapie mit einer Differenz von 7,8, ($P = 0.0020$). Auch die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome war signifikant länger unter Behandlung mit Pembrolizumab als unter Chemotherapie (HR 0,66, $P = 0.029$). Zuletzt wurde eine 5-Jahresüberlebensrate von 31,9% für die Pembrolizumabgruppe berichtet [1110].

In einer weiteren Phase III Studie (KEYNOTE-042, NCT02220894) [1039] wurde Pembrolizumab versus einer platin-basierten Chemotherapie als Erstlinientherapie bei NSCLC Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Tumor untersucht. Im Kontrollarm waren als Chemotherapie-Schemata Carboplatin und Paclitaxel oder Carboplatin und Pemetrexed erlaubt. Ein cross-over nach Progress war nicht zulässig. In einem 1:1 Schema wurden jeweils 637 Patienten in die beiden Arme randomisiert. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben bei Patienten mit PD-L1 Status $\geq 50\%$, $\geq 20\%$ und $\geq 1\%$. Stratifikationsmerkmale waren die Region der Allgemeinzustand nach ECOG-PS, die Histologie sowie der PD-L1 Status. Das Gesamtüberleben der Patienten mit einem hohen PD-L1 Status $\geq 50\%$ war signifikant besser im Pembrolizumab-Arm als im Chemotherapie-Arm (20 Monate versus 12,2 Monate, HR 0,69; $P = 0.0003$). Signifikant waren auch die Gesamtüberlebensdaten für die PD-L1 Subgruppen $\geq 20\%$ und $\geq 1\%$. Nicht unterschiedlich aber klinisch relevant war die Kohorte der Patienten mit einem PD-L1 Status von 1-49 %. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben der Gruppen (13,4 Monate für Pembrolizumab versus 12,1 Monat für Chemotherapie, HR 0,92 (95 % KI 0.77-1.11)). Das progressionsfreie Überleben der PD-L1 hoch positiven Patienten war ebenfalls signifikant länger im Immuntherapie-Arm als im Chemotherapie-Arm (7,1 versus 6,4 Monate, HR 0,81, $P = 0.0170$). Für die anderen Subgruppen (PD-L1 ≥ 20 und $\geq 1\%$) zeigte sich kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben. Die Toxizität CTC Grad 3-5 lag bei 17,8 % im Pembrolizumab-Arm und bei 41,0 % im Chemotherapie-Arm. Mit ca. 9 % lag die Abbruch-rate in beiden Armen gleich hoch.

In einer Phase-III-Studie (ImPower 110; NCT02409342) [1033] wurden in einem 1:1 Design 572 unbehandelte NSCLC Patienten aller Histologien randomisiert in einen Arm A mit Atezolizumab Monotherapie oder in den Arm B mit Standardchemotherapie (Platte: Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabin; Nicht-Platte: Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed). Nach 4 oder 6 Zyklen wurde eine Erhaltungstherapie mit Atezolizumab (Arm A) oder Pemetrexed (Arm B Nicht-Platte) durchgeführt. Ein Cross-over war nicht erlaubt. Es wurden alle PD-L1 Expressionsgrade eingeschlossen, aber stratifiziert. Der primäre Endpunkt war das OS der Wildtyp Patienten (also ohne EGFR-Mutation oder ALK Translokation). Es zeigte sich insbesondere für die Gruppe der PD-L1 Hochexprimierer (TC3 oder IC3; $N=205$) ein signifikanter OS Unterschied von im Median 20, 2 Monaten im Atezolizumab Arm vs 12.1 Monaten im Chemotherapie Arm (HR 0,59; $p=0.0106$). Auch für die erweiterte Gruppe der TC2/3 oder IC2/3 exprimierenden Patienten zeigte sich noch eine Signifikanz (HR 0,72; $P=0.0416$). Diese dürfte aber, ähnlich wie in der KEYNOTE-042-Studie von den hoch-PD-L1 positiven Patienten beeinflusst sein. Auch das PFS als sekundärer Endpunkt war für die TC3 / IC3 Atezolizumab Gruppe signifikant (mPFS 8,1 Monate Arm A vs 5,0 Monate Arm B) (HR 0,63; $P=0.0070$). Es zeigten sich keine unerwarteten Toxizitäten in beiden Gruppen. In einer Phase-III-Studie (CheckMate 026; NCT02041533) [1055] wurden 541 Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem NSCLC randomisiert zwischen platinbasierter Standardchemotherapie (Histologie-

abhängig) und Nivolumab (3mg/kg i.v. alle 2 Wochen) verglichen. Ein cross-over nach Progress war möglich und wurde von 60% der Patienten im Chemotherapie-Arm genutzt. Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit einer PD-L1-Expression auf mindestens 1 % der Tumorzellen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-Fusion. Primärer Endpunkt war das PFS im zentralen Review in der Patientengruppe mit $\geq 5\%$ PD-L1 positiven Tumorzellen. Der primäre Endpunkt dieser Studie war negativ mit einem PFS von 4,2 Monaten im Nivolumab Arm versus 5,9 Monate im Chemotherapie-Arm (HR 1,15, $P = 0,25$). Auch das Gesamtüberleben war statistisch nicht signifikant mit einem medianen OS von 14,4 Monaten unter Nivolumab versus 13,2 Monaten für Chemotherapie (HR 1,02). Auch für die Subgruppe der PD-L1 hoch positiven Tumore ($\geq 50\%$ PD-L1 Expression) zeigte sich weder für das PFS (HR 1,07) noch für das OS (HR 0,90) eine Signifikanz.

In einer Phase III Studie (EMPOWER Lung 1; NCT03088540) [Sazer et al., Lancet 2021] wurden in einem 1:1 Design 710 unbehandelte NSCLC Patienten aller Histologien mit einem PD-L1-Status $\geq 50\%$ randomisiert in einen Arm A mit Cemiplimab Monotherapie oder in den Arm B mit einer Standardchemotherapie. Ein Crossover von Chemotherapie zu Cemiplimab war bei Progress erlaubt. Co-primäre Endpunkte waren das PFS und OS nach Beurteilung durch ein unabhängiges Review Komitee. In der Intent to treat Population fanden sich aber auch 56 Patienten, die in einem validierten Retest einen PD-L1 Status $< 50\%$ aufwiesen und 91 Patienten bei denen der PD-L1 Status unklar war, da eine validierte Retestung nicht möglich war. Die gesicherte PD-L1 $\geq 50\%$ Gruppe bestand aus 563 Patienten, die gezielt ausgewertet wurden. Das mediane OS ist zum Zeitpunkt der Publikation (Februar 2021) für den Cemiplimab Arm (Patienten mit PD-L1 Status $\geq 50\%$) noch nicht erreicht; im Chemotherapie Arm betrug es 14,2 Monate (HR 0,57). Das PFS betrug 8,2 Monate (Cem) versus 5,7 Monate (Chemotherapie) (HR 0,54, $p < 0,001$). CTC Grad 3/4 Nebenwirkungen traten in 28% der Patienten im Cemiplimab Arm und in 39% der Patienten im Chemotherapie Arm auf. CTC Grad 5 Toxizitäten die mit der Therapie assoziiert werden konnten traten in Cemiplimab Arm in 9 Patienten (3%) auf und waren in 4 Patienten kardiologischer Natur.

Fazit: für Pembrolizumab liegen zwei randomisierte Phase-III-Studien vor (für Atezolizumab und Cemiplimab eine), die die Überlegenheit der ICI in der Monotherapie gegenüber einer platin-basierten Chemotherapie in der Erstlinientherapie bei Patienten mit einem NSCLC mit einem PD-L1-Status $\geq 50\%$ bzw. TC3/IC3 zeigen. Außerdem ist die Nebenwirkungsrate unter ICI (ausgenommen immun-bezogener Nebenwirkungen) deutlich niedriger gewesen als unter Chemotherapie; zudem bei Pembrolizumab die Lebensqualität signifikant besser (für Atezolizumab liegen noch keine Ergebnisse vor). Zusammen mit einer 5-Jahres Überlebensrate von 29,6% für PD-L1 hoch positive Patienten in der Erstlinie (aus einer Phase IB Studie) stellt die Pembrolizumab-Monotherapie eine wichtige Therapieoption bei Patienten mit nicht-plattenepithelialen NSCLC und PD-L1-Überexpression ($\geq 50\%$) dar. Auch Atezolizumab kann als Monotherapie in dieser Gruppe eingesetzt werden. Für Patienten mit einem PD-L1 Status von 1-49 % (analog TC2/3 IC 2/3) ist die Therapie bestenfalls als gleichwertig zur Chemotherapie einzustufen. Für diese Subgruppe von Patienten mit mittlerer PD-L1 Expression liegt derzeit jedoch keine Zulassung vor. Die neueste Zulassung stellt Cemiplimab dar, das bei NSCLC Patienten mit einer PD-L1 Expression von $\geq 50\%$ einer Chemotherapie überlegen war. Eine Zulassung liegt hier auch für Patienten im Stadium III vor, bei denen eine Radiochemotherapie nicht durchgeführt werden kann. Nach einer negativen Studie gibt es für den Einsatz von Nivolumab (oder andere ICI) in der palliativen Erstlinientherapie als Monotherapie derzeit keine Empfehlung und keine Zulassung.

Hintergrund 8.101 und 8.102

Bezüglich der Dauer der Systemtherapie liegen lediglich die Studiendaten vor, die in aller Regel 4 Zyklen einer Kombinationstherapie aus Chemotherapie + ICI vorgaben, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bis zur Progression oder nicht tolerablen Toxizität. In den Kombinations-Studien mit Atezolizumab waren 4 oder 6 Zyklen Therapie möglich.

In Phase-III-Studien variierte die Dauer der ICI Therapie von zwei Jahren bis hin zum Tumorprogress oder zum Verlust des klinischen Benefits. Daten von Phase-I-Studien zeigten unabhängig von der Dauer der Behandlung keinen Unterschied im Langzeitüberleben.

In den explorativen Analysen zum Überleben der Checkmate 153 Studie (Waterhouse), bei der die kontinuierliche Nivolumab-Gabe (Arm A) bis zum Progress versus Beendigung nach einem Jahr (Arm B) untersucht wurde, zeigte sich ein signifikant verlängerter PFS (HR 0,42;) und OS (HR 0,63) für Arm A. Dieser Benefit war unabhängig vom Ansprechen auf die Therapie. Auch wenn die Studie nicht adäquat gepowert war, die Effektivität zu überprüfen (der primäre Endpunkt waren Sicherheitsaspekte), zeigen die Ergebnisse doch, dass das Stoppen der Therapie nach einem Jahr das Risiko für einen Progress erhöht.

Das große Risiko eines Therapie-Stopps ist die Unwirksamkeit der ICI bei einer Re-Induktion. Es zeigt sich jedoch in Studien, dass, eine Re-Induktion bei Progress bei 70 % der Patienten zu einem erneuten klinischen Ansprechen führt. Allerdings scheint der klinische Benefit auf Patienten beschränkt zu sein, die A) alle Zyklen der Therapie per Protokoll erhalten haben, B) die frühestens ein Jahr nach ICI Stopp progredient werden und C) bei solchen Patienten die unter ICI Therapie ein Ansprechen hatten. Nach wie vor ist es jedoch im individuellen Fall eine große Herausforderung für die behandelten Kliniker zu entscheiden, wann die ICI-Therapie gegebenenfalls gestoppt wird.

Fazit: im palliativen Setting sollen in aller Regel 4 Zyklen der Chemo-ICI verabreicht werden. Nach Zwischenstaging ohne Progress sollte sich eine Erhaltungstherapie anschließen. In klinischen Studien wurden in aller Regel 2 Jahre Gesamtbehandlung durchgeführt. Da es aber bisher keine ausreichenden Daten zum Langzeitüberleben gibt, muss der Kliniker bei guter Verträglichkeit und Fehlen von Zeichen eines Progresses individuell mit dem Patienten über eine Fortführung der ICI sprechen. Die ICI Behandlung kann dann im Einzelfall bis zum Verlust des klinischen Benefits weitergeführt werden.

Hintergrund Autoimmunerkrankungen und virale Infektionen

[...]

Hintergrund Nicht-ICI-basierte Therapien

Wenn eine ICI-basierte Therapie nicht in Frage kommt, der Patient aber in einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) ist, soll im Einzelfall eine platinbasierte Chemotherapie oder Monotherapie angeboten werden. Im Folgenden werden daher noch einmal einzelne Aspekte der palliativen Chemotherapie/Kombinationschemotherapie beleuchtet.

Platin-basierte Kombinationschemotherapie

In die 1995 publizierte Metaanalyse eingeschlossen waren 11 Studien, darunter 8 mit einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie (778 Patienten). In den Studien mit cisplatinbasierter Kombination belegt die Metaanalyse eine signifikante, wenn auch absolut geringe, Verbesserung der medianen Überlebenszeit im Vergleich zu BSC (HR 0,73; $p < 0,0001$; mediane Überlebensverlängerung 6 Wochen, bzw. 10%ige Verbesserung des Überlebens nach einem Jahr 5% vs. 15%) [750]. Dies zeigt auch eine randomisierte Phase-III-Studie (725 Patienten) im Vergleich von 4 verschiedenen cis-platinbasierten Chemotherapieregimen gegenüber BSC (HR 0,77; $p = 0,0006$, mediales Überleben 8 vs. 5,7 Mon.) [751]. Zudem belegen zwei weitere kleinere Phase-III-Studien einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie [752], [753]. In einer dieser Studien wurde die Lebensqualität bewertet; es zeigte sich eine Verbesserung unter cisplatinbasierter Kombinationschemotherapie, nicht aber unter BSC [752]. Für Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) kann somit die Evidenz für einen Überlebensvorteil einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie gegenüber BSC als sicher angesehen werden.

In Anbetracht der absolut gesehen nur geringen medianen Überlebensverlängerung ist die Evaluation des Allgemeinzustands und der Patientenpräferenz sowie die sorgfältige Aufklärung über Nutzen und Schaden der Therapie von besonderer Bedeutung.

Als Kombinationspartner stehen die Zytostatika der zweiten Generation wie Etoposid, Vindesin, Mitomycin und Ifosfamid oder der sog. dritten Generation, wie Gemcitabin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbin und Pemetrexed zur Verfügung. Im Vergleich zu best-supportive-care haben die Drittgenerationszytostatika in der Monochemotherapie ihren Vorteil für das Gesamtüberleben gezeigt [754], [1092] und sind mittlerweile in der Kombination mit Cisplatin als untereinander äquieffektiv etabliert [1093], [1094], [1095]. Für die Kombination Cisplatin/Pemetrexed wurde in einer randomisierten Studie Äquieffektivität zu Cisplatin/Gemcitabin gezeigt; eine explorative Subgruppenanalyse zeigte für nicht-Plattenepithelkarzinome eine um 1,4 Monate bessere mediane Überlebenszeit mit Cisplatin/Pemetrexed [1096] und führte zur Zulassung zur Behandlung von Nicht-Plattenepithelkarzinomen.

Die Frage der Überlegenheit von Drittgenerations-Cisplatin Kombinationen gegenüber Zweitgenerations-Cisplatin-Kombinationen wurde in einer Reihe von Phase-III-Studien ohne einheitliches Ergebnis überprüft [1095], [759], [717], [760], [761], [762].

Drei prospektiv randomisierte Studien zeigen einen signifikanten Überlebensvorteil von Drittgenerations-Kombinationen gegenüber Zweitgenerations-Kombinationen (Cisplatin / Vinorelbin versus Cisplatin / Vindesin [759]; Carboplatin / Gemcitabin versus Mitomycin, Cisplatin, Ifosfamid) [762]; Cisplatin / Docetaxel versus Cisplatin / Vindesin [763].

In zwei Metaanalysen wurden Effekte von Drittgenerations-Zytostatika gegenüber Zweitgenerationszytostatika untersucht. Eine Metaanalyse überprüfte die Effektivität von Gemcitabin-Kombinationen gegenüber einer Monotherapie sowie einer Zwei- bzw. Dreifachtherapie von II. und III. Generationssubstanzen. Die getrennte Analyse der Studien mit Kombinationschemotherapie zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für die Kombination Gemcitabin und Cisplatin gegenüber der Kombination von Platin-derivat und Zweitgenerationszytostatikum [764]. In einer zweiten Metaanalyse wurde in der platinbasierten Kombinationstherapie Docetaxel gegen Vincaalkaloide (Vinorelbin oder Vindesin) verglichen. Docetaxel war statistisch signifikant überlegen gegenüber Vincaalkaloiden hinsichtlich Überleben und Toxizität [1097]. Diese Metaanalyse wurde auf Basis individueller Patientendaten aktualisiert und kommt zum identischen Ergebnis hinsichtlich der klinischen Effektivität [1098].

Therapiedauer

In zwei randomisierten Studien wurde die Zeitdauer der Chemotherapie geprüft. Eine Studie sollte einen Unterschied der 6-monatigen Überlebensrate von $> 33\%$ bzw. der medianen Überlebenszeit (MÜZ) von 4

auf 6 Monate beim Vergleich von 3 versus 6 Zyklen Mitomycin/Vinblastin/ Cisplatin zeigen. Ein Unterschied wurde nicht festgestellt (MÜZ 6 versus 7 Monate; $p = 0,2$); allerdings erhielten im Vergleichsarm nur 31% der Patienten 6 Zyklen Chemotherapie [1129]. In einer weiteren Studie sollte ein Unterschied in der 1-Jahres-Überlebensrate von 15% gezeigt werden. Geprüft wurde die Gabe von 4 Zyklen Carboplatin / Paclitaxel versus fortlaufender Gabe von Carboplatin / Paclitaxel bis zur Erkrankungsprogression. Im Falle der Erkrankungsprogression wurde in beiden Armen auf wöchentliche Gabe von Paclitaxel umgestellt. Weder für die Überlebenszeit noch Lebensqualität konnte die Überlegenheit eines Therapiearmes nachgewiesen werden [1130]. Aus beiden Studien wird kein Vorteil im Hinblick auf Überlebenszeit oder Lebensqualität für eine über vier Therapiezyklen hinausgehende Behandlung offensichtlich. In einer auf IPD-Basis (individual patient data) ge-führten Metaanalyse unter Einschluss aller randomisierten Studien, die in der Erstlinie sechs Zyklen versus eine niedrigere Zyklenanzahl einer platinbasierten Kombinationschemotherapie prüften, wird dies bestätigt [1131]. Auf Basis von vier eingeschlossenen Studien (1139 Patienten) zeigt die Analyse (3-4 Zyklen versus 6 Zyklen) lediglich einen Unterschied für das progressionsfreie Überleben (Median) von 23 Tagen (5,33 vs. 6,09 Monate; HR = 0,79, $p = 0,007$); nicht jedoch für die Remissionsrate (36,5% vs. 41,3%; $p = 0,16$) bzw. das Gesamtüberleben (8,68 vs. 9,54 Monate; HR = 0,94, $p = 0,33$). Die Ansprechrates sind mit 41,3% vs. 36,5% geringfügig höher, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ist ($p = 0,16$). Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt die Metaanalyse eine höhere Rate von schweren Anämien ($> \text{Grad } 3$) bei Therapie-regimen mit 6 Zyklen 7,8% vs. 2,9%) [1131].

Erhaltungstherapie (Maintenance)

[...]

Stellenwert der Monochemotherapie

Bei älteren Patienten (> 70 Jahre) wurde in einer randomisierten Studie (ECOG 2, 24%; > 2 Komorbiditäten, 21%) der Stellenwert einer Monochemotherapie (Vinorelbin) im Vergleich zu BSC geprüft. Tumorbedingte Symptome (Schmerz, Dyspnoe) und mediane Überlebenszeit waren signifikant gebessert bzw. verlängert, während chemotherapiebedingte Nebenwirkungen (Neuropathie; Obstipation) signifikant zunah-men. In einer weiteren randomisierten Studie bei älteren Patienten (> 70 Jahre; ECOG 2, 19%; > 2 Komorbiditäten, 66%) wurde eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Vinorelbin im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin ge-prüft. Eine Überlegenheit (Verbesserung der medianen Überlebenszeit) der Kombination im Vergleich zur Monotherapie konnte nicht gezeigt werden [1092]. Die Studien zeigen, dass Patienten, bei denen aufgrund von Komorbidität oder Allgemeinzustand eine platinbasierte Kombinationschemotherapie nicht möglich ist, von einer Monothe-rapie mit einem Drittgenerationszytostatikum profitieren (Symptomenkontrolle; mediane Überlebenszeit).

Cisplatin versus Carboplatin in der Kombinationschemotherapie

In einer Metaanalyse auf non-IPD (Individual Patient Data) Basis wurden 8 randomisierte Studien eingeschlossen, die Cisplatin (75-120 mg/m²) + Kombinationspartner mit Carboplatin (in 3 Studien 300-500 mg/m²; in 5 Studien AUC 5-6) + Kombinations-partner verglichen. Kombinationspartner war in 3 Studien Etoposid, Vindesin, Vinblas-tin oder Mitomycin C und in 5 Studien Gemcitabin oder Taxan. Die Analyse aller Studien zeigt für Cisplatin eine signifikante Verbesserung der Remissionsrate (HRa 1,36; $p < 0,001$) ohne signifikante Verbesserung der Überlebenszeit. Die Subgruppenana-lyse der Studien, in denen Gemcitabin oder Taxan als Kombinationspartner eingesetzt wurde, zeigt für Cisplatin eine signifikante Verbesserung der Remissionsrate (HR 1,38; $p = 0,001$) und eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit (HR 1,1; $p = 0,04$) [1135].

In einer weiteren Metaanalyse auf IPD (Individual Patient Data) Basis wurden 9 randomisierte Studien eingeschlossen (Altersmedian der Patienten 60 Jahre; ECOG 0,1 83%). Für Cisplatin zeigt sich eine signifikante Verbesserung der Remissionsrate (30% vs. 24%; OR 1,37; $p < 0,001$) ohne signifikante Verbesserung der Überlebenszeit (OR 1,07; $p = 0,1$). Die Subgruppenanalyse der Studien in denen Gemcitabin, Vinorelbin oder Taxan als Kombinationspartner eingesetzt wurde zeigt für Cisplatin eine signifi-kante Verbesserung der Remissionsrate wie auch signifikante Verbesserung der Über-lebenszeit (OR 1,11; $p < 0,05$) [1136].

Die Metaanalysen belegen, dass Cisplatin im Vergleich zu Carboplatin in der Kombi-nationstherapie mit einer weiteren Substanz zu einer signifikant höheren Remissions-rate führt und bei Kombination mit Gemcitabin, Taxan oder Vinorelbin auch die Über-lebenszeit signifikant länger ist. Daher wird in der Erstlinientherapie bei Patienten ohne ausschließende Komorbidität bevorzugt die Behandlung mit Cisplatin empfoh-len. Bei relevanter Komorbidität (Herzinsuffizienz; Niereninsuffizienz) sollte Carbopla-tin bevorzugt werden).

Ein aktuelles Update der Cochrane-Metaanalyse [1137], in der 2 weitere randomisierte Studien inkludiert wurden, relativiert den Vorteil von Cisplatin gegenüber Carboplatin weiter. Erneut konnte kein signifikanter Überlebensvorteil für Cisplatin festgestellt werden (HR 0,99, 95% CI: 0,82-1,20; 10 randomisierte Studien, $n = 2515$). Auch die Subgruppenanalysen für Gemcitabine, Paclitaxel und Docetaxel blieben ohne signifi-kanten Überlebensvorteil. In einer weiteren Subgruppen(meta-)analyse von 6

randomisierten Studien zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Carboplatin, wenn im Vergleichsarm niedrige Cisplatin Dosen (40-80 mg/m²) zum Einsatz kamen (HR 1.15, 95% CI 1.03-1.28). Allerdings sind in den publizierten Metaanalysen bislang weder die Studien mit Bevacizumab, bei denen als Kombinationspartner häufig Carboplatin eingesetzt wurde, noch die Daten der Pemetrexed-Kombinationstherapie enthalten, welche als Chemo-therapiestandard für das nicht-plattenepitheliale NSCLC in erster Linie gelten und auch die Basistherapie für die zugelassenen Chemo-Immuntherapien in dieser Indikation darstellen. Auch die Daten zur Kombination von nab-Paclitaxel und Carboplatin sind in der Metaanalyse nicht berücksichtigt. Die Frage, ob die vermeintlichen Unterschiede der Platinderivate in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit durch die Zunahme einer (oder zweier) ICI zur Erstlinientherapie betont oder abgeschwächt werden bleibt abzuwarten und kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht beantwortet werden. Daher sind bei erwarteten Komplikationen durch Cisplatin oder auch Patientenwunsch wegen der höheren Nebenwirkungen Kombinationen mit Carboplatin empfehlenswert.

Hintergrundinformation zu den Empfehlungen 8.99 – 8.111 aus der S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 4.0[3]

(zugehörige Referenzen sind der Leitlinie zu entnehmen)

Systemtherapie bei Patienten mit nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen und ECOG2 oder ältere Patienten

Höheres Alter (> 70 Jahre) allein, sollte kein Ausschlussgrund von einer platinbasierten Kombinationstherapie ± Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie sein. Hier spielt weniger das biologische Alter eine Rolle als vielmehr weitere prognostische Faktoren, die häufig mit höherem Alter assoziiert sind. Dazu zählen ein schlechterer Allgemeinzustand (ECOG >1) und/oder Komorbiditäten. Zudem können Chemotherapeutika aufgrund einer schlechteren Verträglichkeit bzw. einer langsameren Metabolisierung oftmals nicht so hoch dosiert werden und/oder es müssen Therapiepausen eingelegt werden.

Der ECOG-PS 2 umfasst eine heterogene Patientengruppe. Die Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit können sowohl durch die Tumorerkrankung als auch schwerwiegende Co-Morbiditäten verursacht sein. In Studien sind diese Patienten unterrepräsentiert.

Real-World-Daten zeigen einen positiven Effekt der Checkpointinhibitor-Therapie bei Patienten mit ECOG-PS 2 und mindestens 50% PD-L1-exprimierenden Tumorzellen [1084].

Nach den Erfahrungen zahlreicher Behandler profitieren Patienten mit weniger als 50% PD-L1-exprimierenden Tumorzellen, deren ECOG-PS überwiegend durch die Tumorerkrankung und weniger durch Co-Morbiditäten beeinträchtigt ist, von einer Immunchemotherapie-Kombination.

Daher können diese Patienten analog zu den Empfehlungen im Kapitel 8.6.3.1 behandelt werden.

Hintergrund ältere Patienten

Höheres Alter (> 70 Jahre) allein sollte kein Ausschlussgrund von einer platinbasierten Kombinationstherapie ± Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie sein. Hier spielt weniger das biologische Alter eine Rolle als vielmehr weitere prognostische Faktoren, die häufig mit höherem Alter assoziiert sind. Dazu zählen ein schlechterer Allgemeinzustand (ECOG >1) und/oder Co-Morbiditäten. Zudem können Chemotherapeutika aufgrund einer schlechteren Verträglichkeit bzw. einer langsameren Metabolisierung oftmals nicht so hoch dosiert werden und/oder es müssen Therapiepausen eingelegt werden.

Immun-Checkpoint-Inhibitor±Chemotherapie

Patienten die 70 Jahre und älter sind, machen ca. die Hälfte des NSCLC Patientenkollektives aus. Allerdings ist diese Patienten Gruppe in klinischen Studien häufig unterrepräsentiert. Daher ist auch bzgl. der ICI Therapie wenig bekannt. In einer Meta-Analyse bei Patienten unter ICI Therapie war das Alter kein prognostischer Faktor für das OS (< 65 Jahre HR 0,71; >65 Jahre HR 0,69) [1147].

Eine gepoolte Daten-Analyse dreier randomisierter Studien (KEYNOTE-010, -024 und -042) verglich Pembrolizumab mit Chemotherapie und legte dabei den Schwerpunkt auf Patienten > 75 Jahre [1056]. Es zeigte sich, dass Pembrolizumab auch in dieser Altersgruppe das Gesamtüberleben gegenüber Chemotherapie verlängerte (Gesamt-population PD-L1 >1, HR=0,76, PD-L1 >50% HR 0,41) mit einer 1 Jahres OS, die vergleichbar war mit jüngeren Patienten dieser Studien. Auch am Nebenwirkungsprofil einschließlich der immunbedingten Nebenwirkungen gab es keinen Unterschied zu der jüngeren Altersgruppe.

Auch in der Checkmate 153 Studie, die Nivolumab bei vortherapierten Patienten untersuchte, zeigte sich in der Altersgruppe >70 Jahre (39% des Kollektivs) kein Unterschied zu jüngeren Patienten [1148]. Das mediane OS lag in der Gesamtgruppe bei 9,1 Monaten; bei Patienten >75 Jahre sogar bei 10,3 Monaten. Real-world Daten bestätigen, dass ältere Patienten keinen Nachteil durch die ICI Therapie haben. Eine retrospektive Studie, die 175 NSCLC Patienten einschloss, die mit Nivolumab behandelt wurden, zeigte keinen Unterschied zwischen älteren (>75 Jahre) und jüngeren Patienten [Bagley S. et al. 2017].

In einer Phase III Studie (IPSOS; NCT 03191786) [1149] wurden in einem 2:1 Design (zugunsten des ICI) 453 Therapie naive Patienten randomisiert in einen Arm A mit Atezolizumab Monotherapie 1200 mg alle 3 Wochen oder in den Arm B mit einer Chemo-Monotherapie (entweder Vinorelbin oder Gemcitabin nach Entscheid des jeweiligen Studienzentrums). Die Therapie wurde bis zum Progress oder dem Verlust des klinischen Benefits fortgeführt. Der primäre Endpunkt war das OS; Stratifikationsfaktoren die Histologie, die PD-L1 Expression und das Vorliegen von Hirnmetastasen. Eingeschlossen wurden Patienten mit ECOG PS 2 oder 3 oder mit ECOG 0 oder 1 ab mind. 70 Jahren und mit relevanten Komorbiditäten, die nach Ermessen des Prüfarztes dazu führen, dass der Patient nicht für eine platinhaltige Therapie geeignet ist. EGFR oder ALK Alterationen waren ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt wurde erreicht mit einem mOS unter Atezolizumab von 10,3 Monaten (vs. 9,2 Monaten unter Mono-Chemotherapie) HR 0,78, P=0,028. Das 2-Jahres Überleben war unter Atezolizumab fast verdoppelt (24,3% (vs. 12,4% unter Chemotherapie). In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich Atezolizumab gegenüber Chemotherapie überlegen in der Subgruppe der Pat. in der Altersklasse 70-79 Jahre (HR 0,68). Für die PD-L1 Subgruppen zeigte sich kein

wesentlicher Unterschied, alle waren in Bezug auf das OS auf der Seite von Atezolizumab (HR 0,81 TC <1%, HR 0,84 bei TC 1-49% und HR 0,87 bei TC ≥ 50%). Ebenso profitierten alle EOCG PS Subgruppen von der Therapie mit Atezolizumab (HR 0,64 bei PS 0-1, HR 0,86 bei PS 2 und HR 0,74 bei PS3). Es zeigten sich unter Atezolizumab keine neuen oder unerwarteten Toxizitäten. Außerdem waren Toxizitäten der CTC Grade 3-4 unter Atezolizumab mit 16,3% geringer als unter Chemotherapie (33,3%). Seit August 2024 ist eine Atezolizumab Monotherapie bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung zugelassen, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind.

Fazit: ICI können bei älteren Patienten >70 Jahre eingesetzt werden. Auch die Toxizität und die immunvermittelten Nebenwirkung sind im Wesentlichen nicht unterschiedlich zu einem jüngeren Patientenkollektiv. Bisher gibt es für die Erstlinientherapie jedoch nur eine Zulassung für die Patienten mit PD-L1-überexprimierenden Tumoren (PD-L1 ≥50%). Bei älteren Patienten mit einer hohen PD-L1 Expression von ≥50% scheint eine Erstlinien Therapie mit Atezolizumab einer Mono-Chemotherapie in Bezug auf das mOS und das 2 Jahres OS überlegen zu sein. Allerdings sollten ältere Patienten auch vermehrt in prospektiven Studien mit ICI behandelt werden.

Alleinige Chemotherapie

Die retrospektive Kohortenanalyse einer Phase-III-Studie, in der Cisplatin mit verschiedenen Kombinationspartnern geprüft wurde, zeigt, dass bei Patienten > 70 Jahre ohne relevante Komorbidität die Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie gleiche Effektivität und Nebenwirkungen hatte wie bei Patienten < 70 Jahre [661]. Die Frage, ob eine orale Therapie mit Vinorelbin einer intravenösen Vinorelbin-Therapie unterlegen ist, wurde in einer randomisierten Phase-II-Studie überprüft. In dieser Studie war die orale Vinorelbin-Applikation statistisch signifikant schlechter bezogen auf Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben verglichen mit der intravenösen Vinorelbin-Applikation. Dies traf insbesondere auf die PS2-Patienten zu [642]. Aus der Subgruppenanalyse einer Phase-III-Studie ergaben sich zudem Hinweise auf Vorteile bzgl. des Überlebens bei Patienten über 70 Jahren unter Nab-Paclitaxel plus Carboplatin vs. Paclitaxel plus Carboplatin.

Bei älteren Patienten (> 70 Jahre) wurde in einer randomisierten Studie (ECOG 2, 24%; > 2 Komorbiditäten, 21%) der Stellenwert einer Monotherapie (Vinorelbin) im Vergleich zu BSC geprüft. Tumorbedingte Symptome (Schmerz, Dyspnoe) und mediane Überlebenszeit waren signifikant gebessert bzw. verlängert, während chemotherapiebedingte Nebenwirkungen (Neuropathie; Obstipation) ebenfalls signifikant zunahmen. In einer weiteren randomisierten Studie bei älteren Patienten (> 70 Jahre; ECOG 2, 19%; > 2 Komorbiditäten, 66%) wurde eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Vinorelbin im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin geprüft. Eine Überlegenheit (Verbesserung der medianen Überlebenszeit) der Kombination im Vergleich zur Monotherapie konnte nicht gezeigt werden [1092]. Die Studien zeigen, dass Patienten, bei denen aufgrund von Komorbidität oder Allgemeinzustand eine platinbasierte Kombinationschemotherapie nicht möglich ist, von einer Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum profitieren (Symptomenkontrolle; mediane Überlebenszeit).

Hintergrund NSCLC-Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2)

Die Definition von NSCLC-Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2) zur Indikation einer palliativen Chemotherapie ist schwierig. ECOG 2 beschreibt gehfähige und selbstversorgende Patienten, die nicht arbeitsfähig sind, aber mehr als 50% der Wachzeit auf den Beinen, außerhalb von Bett oder Sessel, sind [1085]. In den ECOG Performance Score gehen tumorbedingte Symptome, aber auch vorbestehende Komorbiditäten ein, sodass zwischen ev. reversiblen Tumorsymptomen und generellen Einschränkungen des Gesundheitszustandes unterschieden werden muss.

Vermutlich 30-48% der tatsächlich behandelten NSCLC-Patienten befinden sich im ECOG Performance Score (PS) 2 [1086], wobei die Einschätzungen der Patienten (48% ECOG 2) und Behandler (34% im ECOG 2) nur mäßig übereinstimmen. Im Vergleich zu anderen Malignomen war unter Lungenkarzinompatienten die Rate an PS 2-Patienten deutlich erhöht [1086].

Üblicherweise werden ECOG-2-Patienten von Therapiestudien ausgeschlossen, sodass die Datenlage zu diesem Patientenkollektiv knapp ist. Für ECOG 3-4-Patienten existieren keine Daten zur Therapie. Für einige große Phase-III-Studien existieren Subgruppenanalysen von eingeschlossenen ECOG-2-Patienten, es gibt einige Phase II- und III – Studien und eine Metaanalyse.

In einigen Studien werden ECOG-2-Patienten und Ältere (über 65 oder über 70 Jahre) gemeinsam betrachtet, wobei es Überschneidungen, aber auch Unterschiede zwischen diesen Patientengruppen gibt. Bei Älteren werden im Vergleich zu Jüngeren mehr Komorbiditäten und zum Teil höhere Toxizitäten beobachtet, sodass bei Älteren, ähnlich wie beim ECOG 2 lange die Monotherapie als Therapie der Wahl galt.

Immun-Checkpoint-Inhibitoren±Chemotherapie

Alessi et al. stellten am ASCO 2020 eine retrospektive Analyse von Patienten vor, die in der Erstlinie bei PD-L1 >50% Pembrolizumab erhielten [1150]. 16,7 % (N=39) hatten einen ECOG-PS 2. Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied im mOS, wobei die Gruppe der PS-2 Patienten mit einem mOS von 7,4 Monaten signifikant schlechter abschnitt als die Patienten mit einem besseren AZ (20,3 Monate (HR 0,42; p<0.001).

Auch für das mPFS zeigte sich ein Trend zur Verschlechterung (4 vs 6,6 Monate) für die Gruppe der PS2 Patienten ($p=0.091$, HR 0,7).

Fazit: ICI-basierte Studien von Patienten mit PS2 sind selten. Es liegen hier weitgehend nur einzelne retrospektive Untersuchungen vor. Während einzelne Patienten unter ICI-Monotherapie profitieren können, so ist dies – anders als bei alten Patienten mit gutem AZ – nur als individuelle Therapieentscheidung zu empfehlen. Die Beeinträchtigung des Gesamtüberlebens rührt auch daher, dass meist keine Zweitlinientherapie mehr verabreicht werden kann.

Alleinige Chemotherapie

Nicht zuletzt aufgrund der eingeschränkten Datenlage bleibt die aktuelle US-ASCO-Guideline 2015 bezüglich der ECOG-2-Patienten unbestimmt und erlaubt für diese Patienten die Kombinationschemotherapie, die Mono-Chemo oder eine alleinige palliative Therapie [1151].

A) Subgruppenanalysen größerer Phase III Studien

- Quoix 2011 [1152]: Ältere, davon 27% ECOG 2: Eine französische Studie verglich an 451 NSCLC-Patienten (Quoix 2011) zwischen 70 und 89 Jahren die Monotherapie (VRB oder GEM) mit der Kombination Carboplatin AUC6 / wöchentlich Paclitaxel (Pacli) (90 mg/m²). Unter der Zweifach-Kombination war die Toxizität mit mehr Neutropenien und Asthenie höher, das mediane Überleben (10,3 vs. 6,2 Monate), und das Einjahresüberleben (45% vs. 25%) waren unter der Kombination signifikant verlängert. Dieser Überlebensvorteil zeigte sich auch bei den über 80-Jährigen und bei den ECOG2-Patienten (27% der Gesamtgruppe, 121 Pat.).
- Le Chevalier T [1153]: Eine große Phase III-Studie mit 612 Patienten, hiervon 20% der Pat. im PS 2, verglich Cisplatin (Cis) 120 mg/m² alle 4 Wochen/Vinorelbine (VRB) mit Cis/Vindesin (VDS) und VRB-30 mg/m² wöchentlich Mono. Subgruppenanalysen zeigten, dass nur die Patienten im PS 0-1 von der platinhaltigen Kombination profitierten, beim PS 2 war die Monotherapie aufgrund geringer Toxizitäten bei gleichem Überleben (1-Jahresüberleben 15%/17%/13%); vorteilhafter. Evidenzlevel 2b.
- Bilingham (2001) MIC im PS2 oder 0-1 [1154]: Eine Subgruppenanalyse von PS 2-Patienten aus 2 randomisierten Studien mit Cis/Ifofamid (IFO) /Mitomycin (MM) (MIC) zeigte einen Überlebensvorteil nur im PS 0-1. Bei den Patienten im PS2 unter der Kombinationstherapie fand sich eine deutlichere Verbesserung der Lebensqualität als bei den PS 0-1-Patienten unter MIC in den ersten 6 Wochen. Von 797 Patienten waren 159 im PS 2, die Subgruppenanalyse war nicht vorgeplant.
- Sweeney 2001, ECOG-2-Subgruppe [1155]: In die ECOG-Studie 1594, die verschiedene platinhaltige Kombinationen verglich (Cis/Pacli vs. Cis/Gem vs. Cis/Doco vs. Carbo/Pacli), wurden anfangs auch Pat. im ECOG 0-2 eingeschlossen (Sweeney 2001). Weil bei den ersten 64 ECOG-2-Patienten die Rate an unerwünschten Ereignissen mit Grad III/IV-hämatologischen Toxizitäten mit über 50% der Patienten sehr hoch war, wurden diese im Folgenden aus der Studie ausgeschlossen. Man beobachtet 5 Todesfälle unter der Therapie (7,5%), von denen 2 als therapieassoziiert eingeschätzt wurden. Die Ansprechrate der PS2-Patienten betrug 14%, das mediane Überleben betrug 4,1 Monate.
- Lilienbaum ECOG 2-Subgruppe [1156]: 2005: Beim Phase-III-Vergleich Carboplatin/Paclitaxel gegen Paclitaxel-Mono (Lilienbaum 2005) wurden auch PS2-Patienten eingeschlossen. Die Subgruppenanalyse der PS-2-Patienten (18% der Gesamtgruppe) zeigte im Vergleich zu dem PS 0-1-Patienten ein schlechteres Überleben. Beim Vergleich der Mono- mit der Kombinationstherapie ergab die Kombination ein signifikant besseres 1- und 2-Jahresüberleben (1-J-ÜL: 10% vs. 18%; HR = 0.60). 9% der Pat. im PS2 unter der Zweifach-Therapie überlebten 2 Jahre, aber keiner der Pat. im PS 2 unter der Mono-Therapie. (Evidenzlevel: 2b)

B) Phase II Studien im ECOG 2:

- Langer 2007 [1157]: Die ECOG-Phase-II-Studie 1595 verglich an 100 ECOG-2-Patienten Carbo AUC6 / Pacli 200 (CP) mit Cis 60/Gem 1000 (CG). Unterschiedlich waren zwar die Toxizitäten (CP verursachte mehr Neutropenien (Grad III/IV): 53% vs. 39% und mehr Grad III Neuropathien (10% vs. 0%), CG verursachte mehr Thrombopenien, Fatigue und Niereninsuffizienzen), aber die Ansprechraten, progressionsfreie Zeit, das mediane Gesamtüberleben (6,2 vs. 6,9 Monate) und die 1-Jahresüberlebensrate unterschieden sich in beiden Armen nicht. Fazit der Studie ist, dass eine platinbasierte Therapie auch im ECOG II praktikabel ist mit aber schlechteren Ergebnissen als in besserem Allgemeinzustand.
- Kosmidis 2007 [1158]: In einer Phase II Studie wurde an 90 eingeschlossenen und 83 ausgewerteten PS2-Patienten mit einem mittleren Alter von 73 bzw. 70 Jahren Gemcitabine (1250 mg/m² an Tag 1+4) als Monotherapie oder Gem 1250 in der Kombination mit Carbo (AUC3 d1+14, Wh. d28) verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Effektivität, wobei in der Kombinationsgruppe Ansprechrate (RR: 4% vs. 14%) und Gesamtüberleben OS (4,8 vs. 6,7 Mon. $p=0.49$), 1-Jahresüberleben 17.8% vs. 20%; einen günstigeren Trend zeigten, bei allerdings auch höherer Toxizität. Die Autoren sahen keinen Vorteil der Kombinationstherapie bei Pat. im PS 2 und wiesen auf die höhere Toxizität mit mehr Neutropenie und Thrombopenie unter der Kombination hin. (Evidenzlevel: 2b)

- Lilenbaum 2008 PS 2 [1086]: Eine Phase II Studie an 103 unselektionierten Patienten im ECOG 2 verglich Erlotinib mit 4 Zyklen Carbo AUC6 / Paclitaxel 200 mg/m²: Hier war die Kombinationschemotherapie signifikant überlegen: Das PFS betrug 1,9 vs. 3,5 Monate, das OS 6,5 vs. 9,7 Monate, HR = 0.58 [1086]
. Ergebnis dieser PS2-Studie war, dass unselektionierte PS2-Patienten von der Chemotherapie mit Carbo/Pacli mehr als von einer EGFR-TKI-Therapie profitieren. [1159]
- Goss 2009 [1159]: verglich in einer rand. Phase II Studie 201 unselektio-nierte Patienten im ECOG 2 und 3, (hiervon 50% über 75 Jahre alt, 45% Adeno-CA) mit Gefitinib versus Placebo und sah bei den Chemotherapienaiven Pati-enten mit schlechtem Allgemeinzustand keinen signifikanten Vorteil im pro-gressionsfreien Überleben, Gesamtüberleben oder Ansprechen. Bei 38% der Patienten konnte die EGFR-FISH-Testung erfolgen. In dieser Subgruppe der EGFR_FISH-positiven Tumore (n=32) war das PFS signifikant verlängert.
- ABOUND-PS2-Studie: In die ABOUND-PS2-Studie wurden ausschließlich chemo-therapienaive Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC eingeschlossen, die einen ECOG 2 aufwiesen (n=40). Ziel dieser Phase-II-Stu-die ist es, Verträglichkeit und Wirksamkeit eines für dieses Patientenkollektiv modifizierten Regimen bestehend aus 4 Zyklen Nab-Paclitaxel (Tag 1 und 8, alle 3 Wochen) und Carboplatin (AUC 5, Tag 1 alle 3 Wochen) gefolgt von ei-ner Nab-Paclitaxel Monotherapie (Tag 1 und 8, alle 3 Wochen) zu untersu-chen. Vollpublizierte Daten zur Studie liegen bislang nicht vor (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02289456>)

C 1) Phase III-Studien im ECOG 2 Unselektioniert:

- Reynolds PS2 [1160]: Eine Phase III-Studie an 170 PS-2-Patienten mit dem Ver-gleich Gem mit oder ohne Carbo ergab lediglich einen Trend zugunsten der Kombination, aber keinen signifikanten Überlebensvorteil für die Kombina-tion (OS: 5.1 Mon. unter Gem vs. 6.7 Mon. unter Gem/Carbo (P = .24), 1-Jah-resüberleben 31.3% vs. 21.2%;. Die Prognosemarker ERCC1 und RRM1 korre-lierten zwar mit den Ansprechraten, aber nicht mit dem Überleben.
- Langer (2008) [1161] verglich an 400 ECOG 2-Patienten mit NSCLC Carbopla-tin AUC6 mit Paclitaxel alle 3 Wochen, entweder als Standard-Paclitaxel (200 mg/m²) oder mit einem Paclitaxel-Konjugat (Paclitaxel Poliglumex) und fand keinen Unterschied in Ansprechen oder Überleben. Bemerkenswert war das relativ günstige Überleben von 8 Monaten mit einem 1-Jahresüberleben von 31% in beiden Armen im ECOG 2.
- Zukin 2013 ECOG-2-Studie [1162]: In der überwiegend in Brasilien durche-führ-ten randomisierten Phase III Studie bei Pat. im ECOG 2 zum Vergleich zwischen Pem und Carbo/Pem waren Ansprechen (10,3% vs. 23,8%) und PFS (2,8 vs. 5,8 Monate) unter Kombination signifikant besser. Auch das Gesamt-überleben war unter der Kombination signifikant besser mit 9,3 gegenüber 5,3 Monaten und einem besseren 1-Jahresüberleben von 40,1% vs. 21,9%. Die therapie-assoziierte Letalität im Kombinationsarm betrug 3.9%, im Mono-Arm trat keine Grad 5 Toxizität auf. Fazit: Beim ECOG 2 ohne behandelbare Mutation sollten Patienten mit Therapiewunsch die Kombinations-Chemothe-rapie angeboten werden. Die Kombination Carbo/Pem ist der Pem-Monothe-rapie überlegen. (Evidenzlevel 1b)
- Lee, TOPICAL 2012 [1163]: EGFR-TKI bei unselektionierten Patienten: In der TOPICAL-Phase III Studie aus UK an molekular unselek. Patienten (38% Adeno-CA, 39% PLECA) in schlechtem Allgemeinzustand ECOG (≥2) und/oder multip-len Komorbiditäten, die als nicht-Chemogeeignet eingestuft wurden, waren 15% im ECOG 0-1, 55% im ECOG 2 und 29% im ECOG 3. Eine EGFR-Testung erfolgte bei 58% der Patienten, 7% waren EGFR-mutiert. Der Vergleich von Erlotinib (ER) mit Placebo bei diesen überwiegend älteren Patienten (63% > 75 Jahre alt), ergab zwar einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Über-leben (2,8 vs. 2,6 Monate), aber keinen Unterschied im Gesamtüberleben (OS): OS: 3.7 versus 3.6 Monate, (HR=0.94; p value=0.46). In der vordefinier-ten Subgruppe von Patienten mit Exanthem (Rash) nach 28 Tagen wurde ein signifikanter OS- und PFS-Vorteil beobachtet: (OS HR=0.76; p=0.0058, PFS: HR=0.66; p <0.001); medianes OS: 6,2 vs. 4,1Monate; einen Hautausschlag entwickelten 178 von 302 Patienten (60%). (Topical Lee).Der Vorteil für Pati-enten mit Rash zeigte sich in allen prognostischen Subgruppen, wie z.B. beim ECOG 3 oder Älteren (über 75 Jahre). Die Pat. mit nachgewiesener EGFR-Muta-tion hatten unter Erlotinib den größten OS-Vorteil gegenüber BSC (OS 10,4 Mon. vs. 3,7 Mon. siehe Kapitel 8.6.5)). Alle Pat. EGFR-Mutation entwickelten den Hautausschlag.
- Morabito 2013 [1164]: Die italienische Phase III CAPPA-2-Studie beim PS2 ver-glich Gem 1200 mg/m² mit Cis 60 mg/m² /Gem 1000mg/m². Die Studie wurde vorzeitig nach Einschluss von nur 57 Patienten beendet und zeigt ei-nen klaren Überlebensvorteil für die Kombination mit einem sign. besseren OS von 3.0 Monaten (Mono) vs. 5.9 Mon. Unter der Kombination waren auch das PFS und das Ansprechen besser ohne wesentlich stärkere Toxizität. Die Autoren schlussfolgern, dass Cisplatin zusätzlich zu Gemcitabine das Überleben im PS 2 verbessert.

D) Metaanalyse

Eine Metaanalyse von Mörth et al. 2014 [1165], die die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Mono- oder Kombinations-Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen NSCLC im PS 2 untersuchte, kam unter Berücksichtigung von 11 Studien zu dem Ergebnis, dass die platinhaltige Kombinationstherapie einen signifikante Überlebensvorteil (HR 0,79) im Vergleich zur Monotherapie verspricht. (11 Studien, 1114 Patienten, Hazard ratio (HR), 0.79, 95% confidence interval (CI): 0.71-0.88). Der Überlebensvorteil zeigte sich nur unter platinhaltiger Therapie (HR: 0.71, 95% CI: 0.61-0.81), platinfreie Kombinationen zeigten keinen Überlebensvorteil (HR: 0.96, 95% CI: 0.80-1.15). Grade >3 Anämie OR: 3.12, 95% CI: 1.55-6.27), Thrombopenie und Neutropenie (OR: 7.91, 95% CI: 3.97-15.78) waren häufiger unter der Kombinationstherapie. Die Metaanalyse spricht für die platinhaltige Kombinationstherapie bei NSCLC-Patienten im PS2. Es wird unter Hinweis auf die Toxizität auf die Wichtigkeit der Aufklärung über ev. Toxizitäten und die Diskussion der Therapieziele mit dem Patienten hingewiesen.

Fazit

Die Studienergebnisse zum ECOG 2 zum Vergleich der Mono- mit der Kombinationstherapie sind widersprüchlich.

Zwei Phase-III Studien und die Metaanalyse zeigen einen Vorteil für platinbasierte Kombinationen (Carbo/Pem, Cis/Gem) gegenüber Monotherapien hinsichtlich des Überlebens bei allerdings gesteigerter Toxizität [1165], [1162], [1164], sodass die höchste Evidenz für die Kombinationstherapie im ECOG 2 spricht.

Zwei Phase-II Studien (Langer, Lilienbaum) empfehlen die Kombinationstherapie mit Carbo/Pacl oder Cis/Gem, hingegen empfiehlt eine weitere Phase-II-Studie (Kosmidis) die Monotherapie Gem im Vergleich zu Carbo/Gem.

Auch die PS-2-Subgruppenanalysen sind widersprüchlich: So empfehlen Quiox (Carbo/weekly Pacli) und Lilienbaum (Carbo/Pacl) die Kombination, während Le Chevallier für PS 2-Patienten die Monotherapie mit VRB empfiehlt.

Platinbasierte Kombinationen sind bei adäquater Organfunktion auch für PS-2 Patienten anwendbar und tolerabel, erzielen aber im Vergleich zu PS 0-1 Patienten schlechtere Resultate [1155], [1157]. Bevorzugt eingesetzt werden Carbo / Pacli oder Carbo/Pem. Kandidaten für eine Monotherapie sind Gemcitabin, Vinorelbin, Carboplatin, Paclitaxel und Pemetrexed.

Vermutlich bedingen unterschiedliche Patientenselektionskriterien im ECOG 2 die zum Teil widersprüchlichen Studienergebnisse.

Zukünftig zu entwickeln wäre eine genauere Kategorisierung anhand von Kriterien, wie z.B. Alter, Nieren- und Herzfunktion, und anderen Komorbiditäten zur besseren Einschätzung des ECOG und zur Frage, ob sich ein Patient vermutlich für eine cis- oder carboplatinhaltige Chemo, eine Monotherapie oder lediglich best supportive care eignen wird. Zum Teil bereits eingesetzt wird z.B. der Charlson-Komorbiditäts-Index (CCI) [1166])

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: **2025-B-260**

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	6. Oktober 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder genomische ALK-, ROS1- oder RET-Tumoraberrationen
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Nicht-plattenepitheliale Histologie: <u>PD-L1-Expression $\geq 50\%$:</u> Pembrolizumab mono +/- Chemotherapie Atezolizumab mono +/- Chemotherapie Cemiplimab mono +/- Chemotherapie Tislelizumab + Pemetrexed/Platin-Chemotherapie <i>Einfluss des Alters:</i> Bei Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ im Alter < 65 Jahre bewirkt ein Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) kombiniert mit Chemotherapie gegenüber ICI-Monotherapie ein signifikant längeres OS, dies gilt jedoch nicht bei 65- bis 74-Jährigen. Bei > 75-jährigen Patienten wird unter ICI + Chemotherapie gegenüber ICI-Monotherapie ein numerisch kürzeres OS (HR 1,68) berichtet (1). <u>PD-L1-Expression $\geq 1\%$:</u> Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie Atezolizumab + platinbasierte Chemotherapie Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie Durvalumab/Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie Nivolumab/Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie

PD-L1-Expression < 1 % (oder unabhängig vom PD-L1-Status):

Atezolizumab	+ platinbasierte Chemotherapie
Pembrolizumab	+ platinbasierte Chemotherapie
Durvalumab/Tremelimumab	+ platinbasierte Chemotherapie
Nivolumab/Ipilimumab	+ platinbasierte Chemotherapie

Plattenepitheliale Histologie:

PD-L1-Expression $\geq$ 50 %:

Pembrolizumab
Atezolizumab
Cemiplimab

PD-L1-Expression $\geq$ 1 %:

Pembrolizumab	+ Carboplatin/Taxan
Tislelizumab	+ Carboplatin/Taxan
Cemiplimab	+ Chemotherapie
Nivolumab	+ Ipilimumab
Durvalumab	+ Tremelimumab

PD-L1 < 1 % oder unabhängig vom PD-L1-Status:

Atezolizumab	+ platinbasierte Chemotherapie
Pembrolizumab	+ platinbasierte Chemotherapie
Tislelizumab	+ platinbasierte Chemotherapie
Durvalumab/Tremelimumab	+ platinbasierte Chemotherapie
Nivolumab/Ipilimumab	+ platinbasierte Chemotherapie

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelmäßig berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Kriterien: für Behandlungsentscheidungen:

- Histologie: nicht-plattenepithelial vs. plattenepithelial
- Ausmaß der PD-L1-Expression
- Alter/Allgemeinzustand/ECOG-Score
- Komorbiditäten, insbesondere Niereninsuffizienz mit Nichteignung für Platintherapie. Infrage kommen dann neben einer ICI-Monotherapie nichtnephrotoxische Chemotherapeutika wie Taxane, Vinorelbin, Gemcitabin. Patienten mit Autoimmunerkrankungen und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine Immun- (Kombinations-) Therapie angeboten werden, wenn die Autoimmunerkrankung nicht lebensbedrohlich und nicht aktiv ist (2, 3).

Referenzliste:

1. Akinboro O, Vallejo JJ, Nakajima EC, Ren Y, Mishra-Kalyani PS, Larkins EA et al. Outcomes of anti-PD-(L)1 therapy with or without chemotherapy (chemo) for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 score $\geq$ 50%: FDA pooled analysis. JCO 2022; 40(16_suppl):9000. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9000.

2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Langversion 4.0; AWMF-Registernummer: 020/007OL. Berlin; April 2025. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf.
3. Griesinger F, Absenger G, Bleckmann A, Eberhardt W, Eichhorn M, Frost N et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Onkopedia-Leitlinie; April 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: **2025-B-260**

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO)
Sachverständige	
Datum	7. November 2025

Indikation
Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder genomische ALK-, ROS1- oder RET-Tumoraberrationen
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung Standard in der Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit metastasiertem, in dieser Situation nicht vorbehandeltem NSCLC ohne Nachweis einer sensibilisierenden EGFR-Mutation oder genomische ALK-, ROS1- oder RET-Tumoraberrationen ist die Therapie mit einer dieser Optionen: • Immuntherapie bei PD-L1 Expression $\geq 50\%$ • Immunchemotherapie • Chemotherapie bei Kontraindikationen gegen eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren • gezielte Therapie mit einem BRAF- und einem MEK-Inhibitor bei Nachweis einer BRAF V600E Mutation • gezielte Therapie mit einem NTRK-Inhibitor bei Nachweis einer NTRK-Translokation Fragestellung In der Fragestellung werden die gezielten Therapieoptionen bei Pat. mit einer BRAF V600E Mutation und Pat. mit einer NTRK-Translokation nicht aufgeführt. Stand des Wissens

Mehr als 50 % der Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom werden im Stadium IV diagnostiziert. Bei der Mehrzahl dieser Pat. ist der Therapieanspruch nicht kurativ [1, 2]. Ausnahme sind Pat. im neu definierten, sog. oligometastatischen Stadium M1b, z. B. mit solitären Nebennieren-, ZNS- oder Lungenmetastasen, bei denen ein potenziell kurativer Therapieansatz in Frage kommt.

Bei Pat. mit multiplen Metastasen ist das Therapieziel nicht kurativ. Die Empfehlungen orientieren sich am PD-L1-Status, an der Histologie und an der Eignung für eine Platin-basierte Chemotherapie und für eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

PD-L1 Expression $\geq 50\%$

Empfohlen wird eine Immuntherapie unabhängig von der histologischen Liniendifferenzierung des NSCLC, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Die Entscheidung über Mono- oder Kombinationstherapie wird wesentlich durch den Remissionsdruck gesteuert. Zugelassen sind:

- Atezolizumab auf der Basis der Studie IMpower110, hier ist auch eine Zulassung bei hohem Immuncell-Score für PDL1 von >10% vorhanden [3]
- Cemiplimab auf der Basis der Studie EMPOWER-Lung 1 [4]
- Pembrolizumab auf der Basis der Studie KEYNOTE-024 [5]

Geeignet für Platin-basierte Therapie

Empfohlen wird eine Immunchemotherapie, sofern keine Kontraindikationen gegen eine Platin-basierte Chemotherapie vorliegen. Die Kombination eines CPI mit Platin-basierter Chemotherapie ist auch eine mögliche Alternative Pat. mit hoher PD-L1-Expression und Remissionsdruck durch belastende Symptomatik, hohe Tumorlast bzw. rasches Tumorwachstum. Die Art der Immunchemotherapie wird bestimmt durch die Histologie und den Grad der Expression von PD-L1, jeweils auf der Basis der Zulassungsstudien und -bedingungen.

Nicht-Plattenepithelkarzinom – unabhängig von der PD-L1-Expression

- Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin / Paclitaxel / Bevacizumab auf Basis der Studie IMpower 150 [6]
- Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin / nabPaclitaxel auf Basis der Studie IMpower 130 [7]
- Cemiplimab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie auf Basis der Studie EMPOWER-Lung 3 [8]
- Durvalumab / Tremelimumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie auf Basis der Studie POSEIDON [9]
- Nivolumab / Ipilimumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie auf Basis der Studie CheckMate 9LA [10]

- Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie auf Basis der Studie KEYNOTE-189 [11]
- Kein Einsatz von CPI bei absoluten Kontraindikationen gegen den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren. Bei Entscheidung für eine ausschließliche Chemotherapie ist die Kombinationschemotherapie mit zwei Zytostatika wirksamer als die Monotherapie in Bezug auf die Remissionsrate, die PFÜ und die ÜLZ [1, 2]. Eine weitere Option ist die Kombination mit Bevacizumab [13].

Nicht-Plattenepithelkarzinom – abhängig von der PD-L1-Expression

- Tislelizumab bei Pat. mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % auf den Tumorzellen in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie auf Basis der Studie RATIONALE-304 [12]

Bei stabiler Erkrankung (Stable Disease) sollte die Platin-basierte Erstlinientherapie nach 4 Zyklen beendet werden. Bei Ansprechen sollten Kombinationstherapien nach 4-6 Zyklen beendet werden.

Plattenepithelkarzinom – unabhängig von der PD-L1-Expression

- Durvalumab / Tremelimumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie auf Basis der Studie POSEIDON [9]. Ein positiver Effekt für Pat. mit niedriger PD-L1-Expression < 1 % konnte nicht nachgewiesen werden
- Nivolumab / Ipilimumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie auf Basis der Studie CheckMate 9LA [10]
- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel auf Basis der Studie KEYNOTE-407 [14]
- Tislelizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel auf Basis der Studie RATIONALE 307 [15]
- Tislelizumab bei Pat. mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % auf den Tumorzellen in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie auf Basis der Studie RATIONALE-304 [12]

Plattenepithelkarzinom – abhängig von der PD-L1-Expression

- Cemiplimab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie auf Basis der Studie EMPOWER-Lung 3 [8]. Die Zulassung umfasst nur Pat. mit PD-L1 Expression ≥ 1 %.

Nicht für Platin-basierte Chemotherapie geeignet

Empfohlen wird Bisheriger Standard war die Empfehlung einer Monochemotherapie. Das hat sich aktuell geändert. Optionen sind:

- Immuncheckpoint-Inhibitor
 - Atezolizumab Monotherapie auf Basis der Studie IPSOS [16]

- Monochemotherapie [1, 2]:
 - Gemcitabin
 - Vinorelbin
 - Pemetrexed bei Nicht-Plattenepithelkarzinom
 - Docetaxel

Gezielte Therapie

- BRAF V600E Mutation

Wirksam und zugelassen sind

- Dabrafenib / Trametinib
- Encorafenib / Binimetinib

- NTRK Translokationen

Wirksam und zugelassen sind, wenn keine zufriedenstellende alternative Therapie zur Verfügung steht:

- Entrectinib
- Larotrectinib
- Repotrectinib

Basis der Therapie in diesem Krankheitsstadium ist Best Supportive Care: Die supportive Behandlung erfolgt Symptom-orientiert.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Ja, diese sind oben ausführlich dargestellt.

Referenzliste:

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, April 2025, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, April 2025. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Jassem J, de Marinis F, Giaccone G et al.: Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. J Thorac Oncol 16:1872-1882, 2021. [DOI:10.1016/j.jtho.2021.06.019](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.06.019)

4. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M et al.: Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* 397:592-604, 2021. [DOI:10.1016/S0140-6736\(21\)00228-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00228-2)
5. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 37:537-546, 2019. [DOI:10.1200/JCO.18.00149](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149)
6. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al.: Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 378:2288-2301, 2018. [DOI:10.1056/NEJMoa1716948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948)
7. West H, McCleod M, Hussein M et al.: Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:924-937, 2019. [DOI:10.1016/S1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30167-6)
8. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T et al.: Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. *J Thorac Oncol* 18:755-768, 2023. [DOI:10.1016/j.jtho.2023.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.03.008)
9. Johnson ML, Cho BC, Luft A et al.: Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol* 41:1212-1227, 2023. [DOI:10.1200/JCO.22.00975](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00975)
10. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al.: First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:198-211, 2021. [DOI:10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0)
11. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel SM et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 378:2078-2092, 2018. [DOI:10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005)
12. Lu S, Wang J, Yu Y et al.: Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment of locally advanced or metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer (final analysis of RATIONALE-304: a randomized phase III trial). *ESMO Open* 9:103728, 2024. [DOI:10.1016/j.esmoop.2024.103728](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103728)
13. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al.: BEYOND: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 33(19):2197-2204, 2015. [DOI:10.1200/JCO.2014.59.4424](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.4424)
14. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A et al.: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol* 15:1657-1669, 2020. [DOI:10.1016/j.jtho.2020.06.015](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015)
15. Wang J, Lu S, Yu X et al.: Tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: final analysis of the randomized, phase III RATIONALE-307 trial. *ESMO Open* 9:103727, 2024. [DOI:10.1016/j.esmoop.2024.103727](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103727)
16. Lee SM, Schulz C, Prabhash K et al.: First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a

platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. Lancet 402:451-463, 2023. [DOI:10.1016/S0140-6736\(23\)00774-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00774-2)