

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2018-B-249 Pembrolizumab

Stand: Januar 2019

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

Pembrolizumab

[in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<p>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</p> <p>Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC mit ALK-, ROS1-, EGFR- oder BRAF-V600-Mutationen wurden nicht berücksichtigt.</p>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<p>Nicht angezeigt.</p>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none">- Necitumumab (EGFR-positives NSCLC): Beschluss vom 15.09.2016- Pembrolizumab (PD-L1 exprimierende Tumoren): Beschluss vom 03.08.2017 <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):</p> <ul style="list-style-type: none">- Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzeligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<p>Siehe systematische Literaturrecherche</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01XC18 KEYTRUDA®	<u>Geplantes Anwendungsgebiet:</u> Pembrolizumab ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.
Chemotherapien:	
Carboplatin L01XA02 generisch	Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: - fortgeschrittenen oder metastasierten kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Docetaxel L01CD02 generisch	<u>Nicht-kleinzeliges Bronchialkarzinom</u> Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erst-Linien-Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	<u>Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome</u> Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren. <u>Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome</u>
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: - nicht-kleinzeliges Bronchialkarzinom

Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane®	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzeligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Paclitaxel L01CD01 generisch	Fortgeschrittenes nicht-kleinzeliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin ist für die Behandlung des nicht-kleinzeligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten indiziert, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind.
Vindesin L01CA03 Eldisine®	Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzeliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 generisch	Behandlung: - des nicht kleinzeligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4)
Antikörper:	
Necitumumab L01XC22 Portrazza®	Portrazza ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.
Pembrolizumab L01XC18 KEYTRUDA®	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzeligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2018-B-249 (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 10. Dezember 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews	6
3.4 Leitlinien.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	31
Referenzen.....	33
Anhang.....	34

Abkürzungsverzeichnis

ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
EGFR	epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GURU	Guideline Resource Unit
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
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
PS	Performance Status
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SQ	Squamous
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *plattenepitheliales nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.11.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 500 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 9 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2016 [4].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. September 2016 - Necitumumab

Anwendungsgebiet

Portrazza ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) unter Beachtung des Zulassungsstatus.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [3].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. August 2017 – Pembrolizumab

Anwendungsgebiet

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

oder

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

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Kim et al., 2017 [6].

Survival benefit of immune checkpoint inhibitors according to the histology in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis and review.

Fragestellung

to investigate whether there is difference in the survival benefits of ICIs between SQ and non-SQ NSCLC.

Methodik

Population:

- patients with NSCLC

Intervention/ Komparator:

- ICI monotherapy or chemotherapy

Endpunkte:

- OS, PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, MEDLINE, and EMBASE from January 2000 to November 2016.

Qualitätsbewertung der Studien:

- K.A.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 randomized controlled phase 2 or 3 clinical trials
- In total N= 998 patients with SQ NSCLC and 2,769 with non-SQ NSCLC

- 1 study was conducted in patients with SQ NSCLC and another in those with non-SQ NSCLC. In one study, subgroup analysis was performed between SQ cell carcinoma and adenocarcinoma, so we regarded adenocarcinoma as non- SQ NSCLC. The remaining 4 studies were conducted in all subtypes of NSCLC and performed subgroup analysis according to the histologic type (SQ or non-SQ).
- ICIs used in the enrolled studies included two anti-PD-1 antibodies (nivolumab and pembrolizumab) and one anti-PD-L1 antibody (atezolizumab). Except for 2 studies conducted in first-line setting, 5 enrolled patients with previously treated NSCLC.

Author, study name (year)	Phase	Setting	Histology	PD-L1 cut-off	Treatment	No. of patients	HR for PFS (95% CI)	HR for OS (95% CI)
Brahmer <i>et al.</i> , CheckMate-017 (2015)	3	2 nd -line	Squamous	Any	Nivolumab 3 mg/kg q 2 weeks vs. docetaxel	272	0.62 (0.47-0.81)	0.59 (0.44-0.79)
Borghaei <i>et al.</i> , CheckMate-057 (2015)	3	2 nd -line	Non-squamous	Any	Nivolumab 3 mg/kg q 2 weeks vs. docetaxel	582	0.92 (0.77-1.11)	0.73 (0.59-0.89)
Herbst <i>et al.</i> , KEYNOTE-010 (2016)	2/3	$\geq 2^{\text{nd}}$ -line	Squamous	$\geq 1\%$	Pembrolizumab 2 mg/kg q 3 weeks vs. pembrolizumab 10 mg/kg q 3 weeks vs. docetaxel	222	0.86 (0.62-1.20)	0.74 (0.50-1.09)
			Non-squamous	$\geq 1\%$	Pembrolizumab 2 mg/kg q 3 weeks vs. pembrolizumab 10 mg/kg q 3 weeks vs. docetaxel	708	0.86 (0.71-1.03)	0.63 (0.50-0.79)
Fehrenbacher <i>et al.</i> , POPLAR (2016)	2	2 nd or 3 rd -line	Squamous	Any	Atezolizumab 1200 mg q 3 weeks vs. docetaxel	97	NA	0.80 (0.49-1.30)
			Non-squamous	Any	Atezolizumab 1200 mg q 3 weeks vs. docetaxel	190	NA	0.69 (0.47-1.01)
Reck <i>et al.</i> , KEYNOTE-024 (2016)	3	1 st -line	Squamous	$\geq 50\%$	Pembrolizumab 200 mg q 3 weeks vs. platinum-based chemotherapy	56	0.35 (0.17-0.71)	NA
			Non-squamous	$\geq 50\%$	Pembrolizumab 200 mg q 3 weeks vs. platinum-based chemotherapy	249	0.55 (0.39-0.76)	NA
Socinski <i>et al.</i> , CheckMate-026 (2016)	3	1 st -line	Squamous	$\geq 1\%$	Nivolumab 3 mg/kg q 2 weeks vs. chemotherapy	129	0.83 (0.54-1.26)	0.82 (0.54-1.24)
			Non-squamous	$\geq 1\%$	Nivolumab 3 mg/kg q 2 weeks vs. chemotherapy	412	1.29 (1.02-1.63)	1.17 (0.91-1.52)
Barlesi <i>et al.</i> , OAK (2016)	3	2 nd or 3 rd -line	Squamous	Any	Atezolizumab 1200 mg q 3 weeks vs. docetaxel	222	NA	0.73 (0.54-0.98)
			Non-squamous	Any	Atezolizumab 1200 mg q 3 weeks vs. docetaxel	628	NA	0.73 (0.60-0.89)

Abbreviations: PD-L1, programmed death-ligand 1; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; CI, confidence interval; NA, not available.

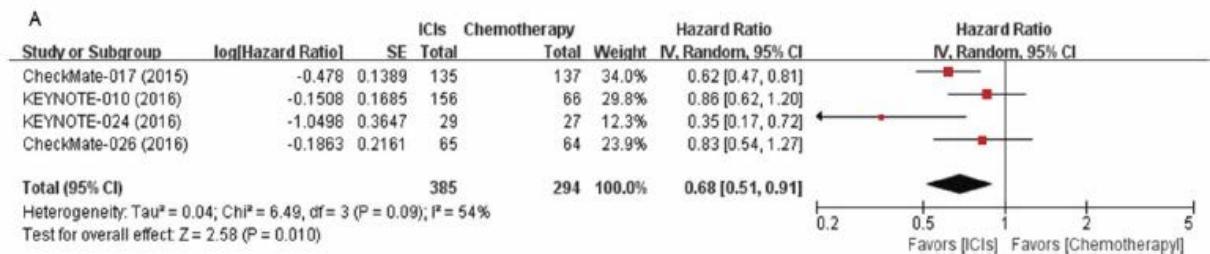
Qualität der Studien:

- K.A.

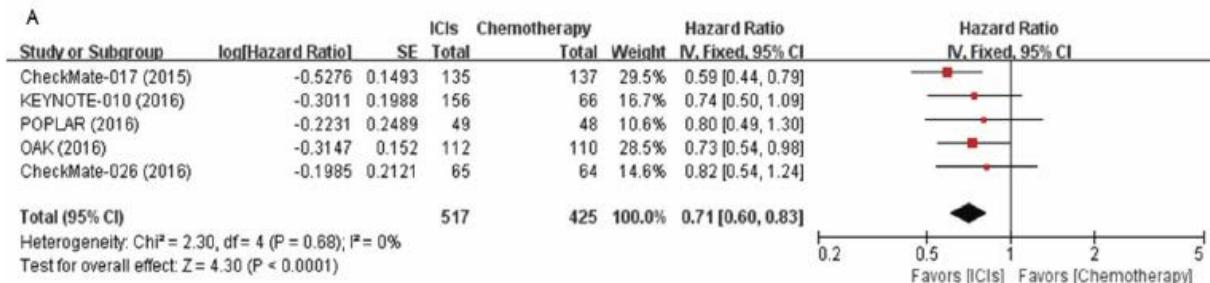
Studienergebnisse:

- PFS:

- From 5 studies, 679 patients with SQ NSCLC and 1,951 with non-SQ NSCLC were included
- ICIs, compared with chemotherapy, improved PFS significantly in patients with SQ NSCLC ($HR = 0.68$ [95% confidence interval (CI), 0.51-0.91], $P = 0.01$). We adopted random effect model because there was significant heterogeneity ($X^2 = 6.49$, $P = 0.09$, $I^2 = 54\%$).



- OS:
- Six studies with 942 SQ NSCLC patients and 2,520 non-SQ NSCLC cases
- ICIs induced 29% reduction of the death risk in patients with SQ NSCLC ($HR = 0.71$ [95% CI, 0.60-0.83], $P < 0.0001$). There was no significant heterogeneity.



Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis indicates that ICIs significantly prolonged OS in both SQ and non-SQ NSCLC compared to chemotherapy. Since this meta-analysis included heterogeneous clinical trials with different treatment settings and various levels of PD-L1 expression, however, further studies are needed to evaluate the impact of histology on the effect of ICIs in patients with advanced NSCLC.

Kommentare zum Review

- Die Quelle erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, wird dieser Review jedoch ergänzend dargestellt.
- Unklar wie viele von den Patienten metastasiert waren.
- Lediglich zwei Studien zu Erstlinientherapie; keine separaten Subgruppenanalysen

Zhang et al., 2014 [9].

Antiangiogenic agents combined with chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: overall and histology subgroup-specific meta-analysis

Fragestellung

to determine the outcomes of the clinical effects and toxicities of antiangiogenic drugs combined with chemotherapy versus chemotherapy alone in the first-line treatment of advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- Patients with advanced NSCLC

Intervention:

- antiangiogenic agents plus chemotherapy

Komparator:

- chemotherapy alone

Endpunkte:

- survival endpoints in terms of tumor response rate, PFS, and overall survival (OS); toxicity endpoints in terms of grade 3/4 hematologic laboratory abnormalities and grade 3/4 general non-hematologic toxicities

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and the Cochrane Library.
- Suchzeitraum nicht angegeben.

Qualitätsbewertung der Studien:

- According to the Cochrane methodology

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 relevant RCTs with a total of 5,451 patients were included

Charakteristika der Population:

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

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

Qualität der Studien:

- In general, the overall methodological quality of the included studies was good.

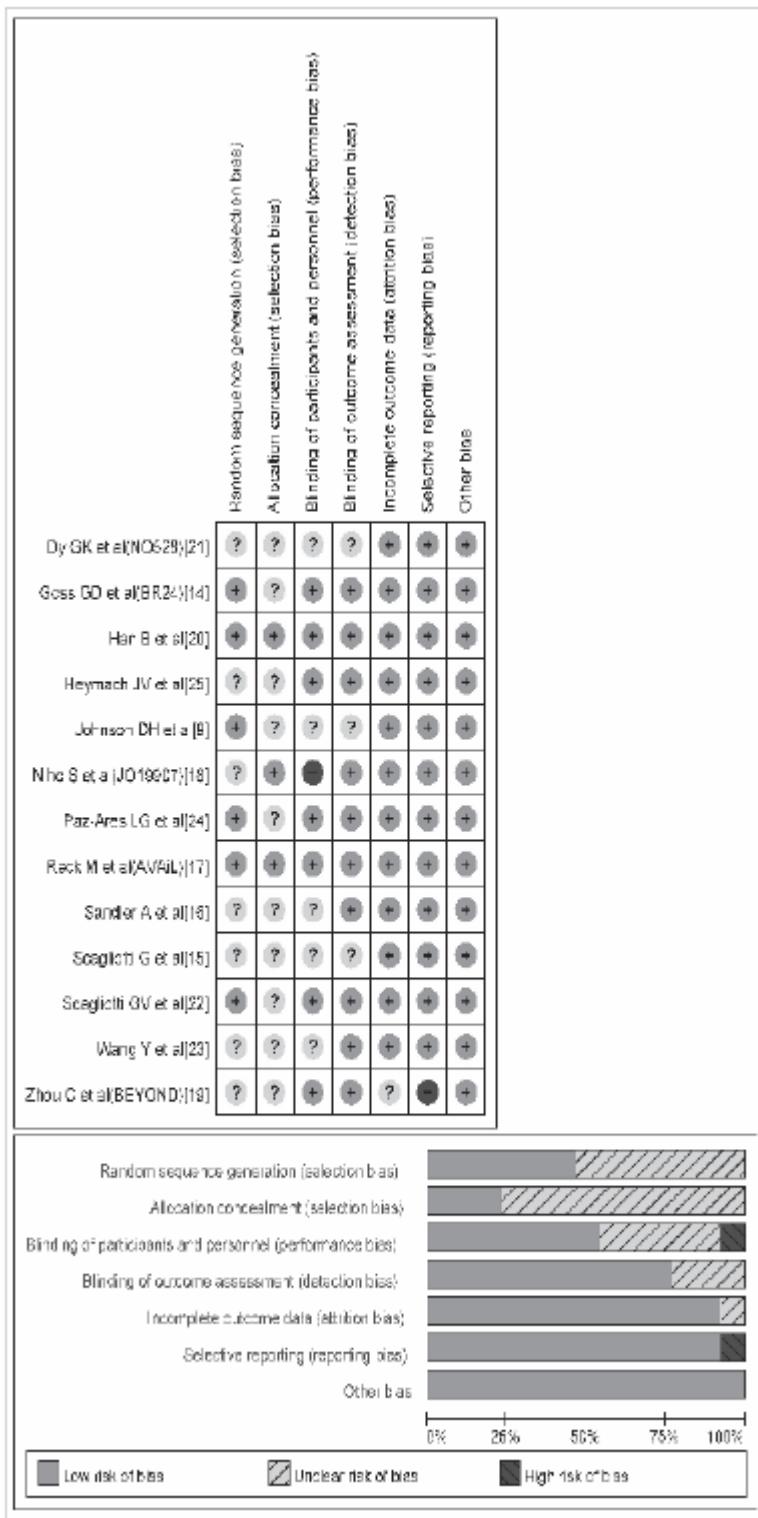


Fig. 2. Evaluation of study quality.

Studienergebnisse:

- Response Rate
 - The response rates ranged from 19.0 to 60.7% in the antiangiogenic agents plus chemotherapy groups versus from 15.1 to 41.6% in the chemotherapy groups. The random-effects model evaluation ($\chi^2 = 35.02$; $P = 0.0005$; $I^2 = 66\%$), including 5,290 patients, showed an increased response rate in the antiangiogenic agents plus chemotherapy groups versus the chemotherapy groups (RR: 0.63, 95% CI 0.53–0.74).
 - (...) But for patients with squamous histology, limited evidence demonstrated no significant difference between the two groups regarding the tumor response rate.
- Progression-Free Survival
 - The median PFS time ranged between 4.6 and 9.2 months in the antiangiogenic agents plus chemotherapy groups versus 4.0 and 6.5 months in the chemotherapy groups. The random-effects model ($\chi^2 = 33.82$; $P = 0.0004$; $I^2 = 67\%$) comparison showed a statistically significant improvement regarding PFS for the addition of antiangiogenic agents to the chemotherapy compared with chemotherapy alone (HR 0.75, 95% CI 0.66–0.85).
 - (...) Patients with squamous histology showed a similar risk of disease progression (n.s.) between the two treatment groups.
- Overall Survival
 - The median OS time ranged between 10.7 and 22.8 months in the antiangiogenic combined with chemotherapy groups versus 9.9 and 23.4 months in the chemotherapy alone groups. The fixed-effects model ($\chi^2 = 13.23$; $P = 0.15$; $I^2 = 32\%$) comparison showed statistically significant improvement regarding OS for the addition of antiangiogenic agents to the chemotherapy compared with chemotherapy alone (HR 0.92, 95% CI 0.86–0.98).
 - (...) However, patients with squamous cell carcinoma showed a shorter OS in the antiangiogenic agents plus chemotherapy groups than those in the chemotherapy groups in the fixed-effects model ($\chi^2 = 0.28$; $P = 0.60$; $I^2 = 0\%$) meta-analysis (HR 1.77, 95% CI 1.21–2.59).
- Adverse Effects:
 - The risk of grade 3/4 thrombocytopenia, hypertension, bleeding, proteinuria, rash, diarrhea, fatigue, headache, anorexia, and febrile neutropenia was significantly increased in the antiangiogenic agent combination groups as compared with the chemotherapy groups.

Hinweis: Keine Subgruppenanalysen zur Histologie.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our findings demonstrated that the use of antiangiogenic agents in addition to chemotherapy is a valid option for the first-line treatment of advanced NSCLC, but only in the nonsquamous-cell carcinoma population. However, future clinical studies are still needed to further analyze the efficiency of antiangiogenic agent-based therapies according to subgroups of nonsquamous-histology NSCLC, namely the large-cell and adenocarcinoma histology subgroups. Moreover, biomarkers for selecting patients more suitable for the treatment with antiangiogenic agents also need to be identified in the future.

Kommentare zum Review

- Die Quelle erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, wird dieser Review jedoch ergänzend dargestellt.
- Keine Angaben zur Anzahl/Anteil metastasierter Patienten.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2018 [7].

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

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Therapie des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium, sowie Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz (siehe unten)
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt

Recherche/Suchzeitraum:

- Erste Aktualisierung der Leitlinie (2013-2018)

LoE/GoR

Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/ Nebenwirkungen	Prognose	Diagnose	Differential Diagnose/ Symptom Prävalenz-studie	Ökonomische - und Entschei- dungsanalyse
1a	Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von Randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs))	SR (mit Homogenität*) der eingeschlossenen Kohortenstudien; Klinische Entscheidungsfindung (CDR†) validiert in verschiedenen Populationen	SR (mit Homogenität*) der Level 1 diagnostischen Studien; CDR† mit 1b Studien von verschiedenen klinischen Zentren	SR (mit Homogenität*) von prospektiven Kohortenstudien	SR (mit Homogenität*) von Level 1 ökonomischen Studien
1b	Einzelner RCT (mit engem Konfidenzintervall‡)	Einzelne Kohortenstudie mit ≥ 80% Nachbeobachtungsrate; CDR† validiert in einer einzelnen Population	Validierungs-** Kohortenstudie mit gutem†† Referenzstandard; oder getesteter CDR† in einem klinischen Zentrum	Prospektive Kohortenstudie mit guter Nachbeobachtungsrate****	Analyse basiert auf klinisch sinnvollen Kosten oder Alternativen; systematische(r) Review(s) der Evidenz; und Einbeziehung einer Sensitivitätsanalyse
1c	Alle oder keiner §	Alle oder keiner Fallserie	Absolute SpPins und SnNouts††	Alle oder keiner Fallserie	Absolute ökonomische Kosten-Nutzen-Analyse †††
2a	SR (mit Homogenität*) der Kohortenstudiens	SR (mit Homogenität*) von entweder retrospektiven Kohortenstudien oder unbehandelten Kontrollgruppen in RCTs	SR (mit Homogenität*) von Level >2 diagnostischen Studien	SR (mit Homogenität*) von 2b und besseren Studien	SR (mit Homogenität*) von Level >2 ökonomischen Studien

2b	Einzelne Kohorten Studie (eingeschlos- sen RCT mit schlech- ter Qualität; z.B. <80% Nachbeobach- tungsrate)	Retrospektive Ko- hortenstudie oder Nachbeobach- tungsrate von un- behandelten Kon- trollpatienten in einem RCT; Ablei- tung einer CDR† oder lediglich vali- diert bei einem Teil der Stich- probe§§§	Explorative** Ko- hortenstudie mit gutem†† Referenzstandard; CDR‡ nach Derivation o- der lediglich vali- diert bei einem Teil der Stichprobe§§§ oder Basisdaten	Retrospektive Kohor- tenstudie, oder ge- ringe Nachbeobach- tungsrate	Analyse basiert auf klinisch sinnvollen Kosten oder Alter- nativen; be- grenzte(r) Review der Evidenz, oder einzelne Studie; und Einschluss multi-variabler Sen- sitivitätsanalyse
2c	Ergebnisforschung; Ökologische Studien	Ergebnisfor- schung		Ökologische Studien	Audit oder Ergeb- nisforschung
3a	SR (mit Homoogeni- tät*) von Fall-Kon- troll-Studien		SR (mit Homoogeni- tät*) von 3b und besseren Studien	SR (mit Homogeni- tät*) von 3b und bes- seren Studien	SR (mit Homoogeni- tät*) von 3b und besseren Studien
3b	Einzelne Fall-Kon- troll Studie		Nicht-konsekutive Studie; oder ohne Konsistenz der an- gewendeten Refe- renzstandards	Nicht-konsekutive Kohortenstudie oder sehr limitierte Popula- tion	Analyse basiert auf limitierte Alternati- ven oder Kosten, qualitativ schlechte Berechnung der Da- ten, aber Einschluss der Sensitivitätsana- lyse mit klinisch re- levanten Variatio- nen.
4	Fall-Serie (und qual- itative schlechte Ko- horten- und Fall-Kon- troll-Studien)	Fall-Serie (und qualitative schlechte pro- gnostische Kohor- tenstudien)	Fall-Kontrolle Studie, schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards	Fall-Serie oder veral- terter Referenzstan- dard	Analyse ohne Sen- sitivitätsanalyse
5	Expertenmeinung ohne kritische Ana- lyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller For- schung oder "Grund- prinzipien"	Expertenmeinung ohne kritischer Analyse oder ba- siert auf physiolo- gischer oder expe- rimenteller For- schung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne kritische Ana- lyse oder basiert auf physiologischer oder experimentel- ler Forschung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne kritische Ana- lyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller For- schung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne kritische Ana- lyse oder basiert auf ökonomischer Theorie oder "Grundprinzipien"

Legende:

* = Mit Homoogenität meinen wir einen systematischen Review ohne bedeutender Varianz (Heterogenität) in bezug auf die Rich- tung und die Varianz der Ergebnisse zwischen einzelnen Studien. Nicht alle systematischen Reviews mit statistisch signifikanter Heterogenität müssen zwingend besorgniserregend sein und nicht alle besorgniserregenden Heterogenitäten müssen statistisch signifikant sein. Wie oben erwähnt sollten Studien mit besorgniserregender Heterogenität mit einem "- „ am Ende des gewünschten Grades versehen werden.

† = Clinical Decision Rule (CDR) = Klinische Entscheidungsfindung. (Dies sind Algorithmen oder Punktesysteme, die zu einer prog- nostischen Schätzung oder einer diaognostischen Kategorie führen.)

‡ = Siehe Anmerkung #2 als Hilfe zum Verständnis, Eingruppieren und Gebrauch von Studien mit breiten Konfidenzintervallen.

§ = Trifft zu, wenn alle Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war und nach Einführung der Therapie einige überleben; oder wenn einige Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war und keiner nach Einführung der Therapie stirbt.

§§ = Mit qualitativ schlechten Kohortenstudien meinen wir jene, die die Vergleichsgruppe nicht klar definiert hat und/oder die Exposition und Ergebnisse nicht in der gleichen objektiven Art und Weise (verblindet) in den beiden Gruppen (exponiert und nicht- exponiert) gemessen hat und/oder keine angemessenen Störfaktoren identifiziert und kontrolliert hat und/oder keine angemes- sene Nachbeobachtungsrate hatte.

Mit qualitativ schlechten Fall-Kontrolle Studien meinen wir jene, die keine definierte Vergleichsgruppe hat und/oder die Exposition und Ergebnisse nicht in der gleichen objektiven Art und Weise (verblindet) in den beiden Gruppen (Fälle und Kontrollen) gemessen hat und/oder keine angemessenen Störfaktoren identifiziert und kontrolliert hat.

§§§ =Eine Validierung bei einem Teil der Stichprobe wird erreicht, wenn alle Informationen ein einem Zweiq gesammelt werden und dieser dann künstlich in Derivations- und Validierungsgruppe geteilt wird.

†† = Eine "Absolute SpPin" ist ein diagnostisches Ergebnis dessen Spezifität so hoch ist, so dass ein Positives Ergebnis die Diag- nose einschließt. Ein "Absolute SnNout" ist ein diagnostisches Ergebnis, dessen Sensitivität so hoch ist, so dass das Negative

Ergebnis die Diagnose ausschließt.

‡‡ = Gut, besser und schlecht bezieht sich auf den Vergleich zwischen Behandlungen im Sinne ihrer klinischen Risiken und Nutzen.

††† = Gute Referenzstandards sind unabhängig vom Test und werden blind oder objektiv an allen Patienten angewandt. Schlechte Referenzstandards werden zufällig angewandt, sind aber dennoch vom Test unabhängig. Der Gebrauch nicht unabhängiger Referenzstandards (wenn der Test in der Referenz eingeschlossen ist oder wenn das Testen die Referenz beeinflusst) impliziert eine Level 4 Studie.

†††† = Behandlungen mit hohem Nutzen sind ebenso gut, aber günstiger oder besser bei gleichen oder geringeren Kosten. Behandlungen mit geringem Nutzen sind ebenso gut, aber teurer oder schlechter bei gleichen oder höheren Kosten.

** = Validierungsstudien testen die Qualität eines spezifischen diagnostischen Tests, basierend auf der vorher entwickelten Evidenz. Eine explorative Studie sammelt Informationen und untersucht alle Daten (z.B. mit einer Regressionsanalyse) um herauszufinden, welche Faktoren signifikant sind.

*** = Mit qualitativ schlechten prognostischen Kohortenstudien meinen wir solche, in denen die Stichprobenauswahl verzerrt ist und diejenigen Patienten bevorzugt, die bereits das Ergebnis haben oder die Messung der Ergebnisse in weniger als <80% der Studienpopulation durchgeführt wurde oder das Ergebnis durch nicht verblindete nicht objektive Art und Weise gemessen wurde oder keine Korrigierung der Störfaktoren stattfand.

,**** = Eine gute Nachbeobachtungsrate in einer Differentialdiagnosestudie ist >80%, mit angemessener Zeit für das Auftreten alternativer Diagnosen (z.B. 1-6 Monate akute, 1 - 5 Jahre chronische)

Tabelle 6: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

Tabelle 7: Konsensusstärke

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

Sonstige methodische Hinweise

- Diese S3-Leitlinie ist maximal bis 2022 oder bis zur nächsten Aktualisierung gültig.

Empfehlungen

Untersuchungen auf molekulare Zielstrukturen

6.57.	Konsensbasiertes Statement	2018
EK	Anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen von allen nicht kurativ behandelbaren nichtplattenepithelialen NSCLC sollen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen, BRAF V600 Mutationen) eingeleitet werden. Dies gilt ebenfalls für Plattenepithelkarzinome von Nie-Rauchern/Leichtrauchern ⁴ .	
	Konsensstärke: 78 %	
6.58.	Konsensbasiertes Statement	2018
EK	In den Gewebeproben von Therapie-naiven Patienten im Stadium IV soll parallel zu den molekularpathologischen Untersuchungen eine immunhistochemische Untersuchung auf PD-L1-Expression durchgeführt werden*. Das Ergebnis ist als Prozentsatz membranös positiver Tumorzellen (sog. Proportion Score) anzugeben. Eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen soll nachgewiesen werden. * Die Empfehlung zur Untersuchung der PD-L1-Expression gilt für alle histologischen NSCLC-Typen (siehe auch Therapiealgorithmus NSCLC IV).	
	Konsensstärke: 100 %	

Hintergrund:

Nach Sicherung der Tumordiagnose und Abschluss der histologischen Typisierung können anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes/der Tumorzellen molekularpathologische Untersuchungen eingeleitet werden. Therapeutisch relevant sind derzeit EGFR-Mutationen sowie ALK- und ROS1-Translokationen sowie BRAF V600-Mutationen bei pulmonalen Adenokarzinomen und nicht-kleinzelligen Karzinomen mit einer Adenokarzinom-Komponente sowie Plattenepithelkarzinomen von Nie- oder Leichtrauchern im Stadium IV. Es ist davon auszugehen, dass sich dieses Spektrum sukzessive erweitern wird. (...)

Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokaltherapie)

8.6.2.1. Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$

8.66J	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
B	Bei Therapie-naiven Patienten im Stadium IV, welche keine therapierbaren Mutationen (z.B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen, sollte Pembrolizumab (200 mg i.v. alle 3 Wochen) als Erstlinientherapie angeboten werden.	
1b	Literatur : [773]	
	Konsensstärke:	

8.6.2.2. Patienten mit PD-L1-Expression von <50 % und ECOG 0-1

8.67.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten im Stadium IV (neu: IV B) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden, vorzugsweise mit Cisplatin.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [774-783]	
	Konsensstärke: 100 %	

- Plattenepithelkarzinom

8.70.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom und einer EGFR-Expression größer 1% in der immunhistochemischen Untersuchung (IHC) kann als Erstlinientherapie Cisplatin/Gemcitabin in Kombination mit Necitumumab angeboten werden. Nach der Erstlinientherapie kann bei fehlendem Krankheitsprogress und bei guter Verträglichkeit der Therapie eine Erhaltungstherapie mit Necitumumab angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur : [798-800]	
	Konsensstärke: 96 %	

Hintergrund:

Die Wirksamkeit eines Anti-EGFR Antikörpers wurde erstmalig in der FLEX Studie überprüft. In der Studie wurde zwar der primäre Endpunkt erreicht (OS), allerdings konnte kein prädiktiver Biomarker erhoben werden. Retrospektive exploratorische Analysen zeigten eine Korrelation mit der EGFR-Expression, die Zulassung wurde aber weder durch die EMA noch durch die FDA ausgesprochen.

Necitumumab ist ein humanisierter anti-EGFR Antikörper, der beim Plattenepithelkarzinom in einer großen randomisierten Studie einen Überlebensvorteil (primärer Endpunkt) gezeigt hat: 1093 Patienten wurden zwischen Gemcitabine und Cisplatin und Gemcitabine/Cisplatin und Necitumumab randomisiert. Das mediane Überleben im experimentellen Arm vs. Kontrollarm betrug 11,5 vs. 9,9 Monate (HR 0,84, p=0,01). Die Toxizität gemessen an den Nebenwirkungen war im experimentellen Arm höher als im Kontrollarm: => Grad 3: 72% vs. 62%, schwerwiegende Nebenwirkungen (SAE): 48% vs 38%. Wesentliche Nebenwirkungen, die mit Necitumumab assoziiert waren, waren Hautauschlag (=> Grad 3 4% vs <1% im Kontrollarm) und Hypomagnesiämie (=> Grad 3 9% vs 1% im Kontrollarm). Die Medikamenten-assoziierte Todesrate betrug 3% vs. 2% in den beiden Armen. Das PFS war statistisch signifikant besser mit 5,7 vs. 5,5 Monate (HR 0,85, p=0,02). Keine Unterschiede wurden für das Ansprechen beobachtet (31% vs. 29%). Lebensqualitätsanalysen zeigten keinen Unterschied zwischen den beiden Armen. In einer präspezifizierten exploratorischen Analyse, in der Patienten ohne EGFR Expression (IHC 0) gegen Patienten mit einer Expression von >0 (>95% der Patienten) analysiert wurden, konnte gezeigt werden, dass das OS mit einer HR von 0,79 klinisch relevant verbessert wurde (stratifizierte HR 0,79, p=0,002, medianes Überleben 11,7 vs. 10,0 Monate). Bei PS2 Patienten wurde für das Überleben eine HR von 0,74 erreicht. Das PFS der Gesamtgruppe von EGFR IHC+ Patienten war ebenfalls signifikant verbessert mit einer HR von 0,84 (p=0,018). 52 % der Patienten erhielten nach der Induktionstherapie eine Necitumumab-Erhaltungstherapie.

Daher kann bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom PS 0-2 eine EGFR IHC durchgeführt werden und bei Positivität und fehlenden Kontraindikationen eine Therapie mit Gemcitabine, Cisplatin und Necitumumab angeboten werden. Bei Ansprechen und fehlenden Kontraindikationen gegen die Fortführung von Necitumumab kann eine Erhaltungstherapie mit Necitumumab angeboten werden.

(...) Therapieoption Nab-Paclitaxel plus Carboplatin bei Patienten mit Plattenepithel-Histologie: Der Nutzen von Nab-Paclitaxel (=nab = nanoparticle albumin bound) wurde in einer Phase-III-Studie bei 1052 Patienten mit Stadium IIIB und IV untersucht. Geprüft wurde eine Therapie mit Nab-Paclitaxel 100 mg /m² wöchentlich und Carboplatin AUC 6,0 alle 3 Wochen im Vergleich zu Paclitaxel 200 mg/m² und Carboplatin AUC 6,0 alle 3 Wochen. Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechraten. Die Studien-patienten waren stratifiziert nach Stadium IIIB vs. IV, Alter (unter oder über 70 Jahre), Geschlecht, Histologie (Plattenepithel- vs. Adenokarzinom vs. andere) und geographische Region (Nordamerika vs. Russland/Ukraine vs. Japan vs. Australien). Nab-Paclitaxel zeigte eine signifikant höhere Ansprechraten (ORR 33 vs. 25%, ORR Ratio 1,313, 95% CI der Response Ratio 1,082 – 1,592, p < 0,005). Bei Patienten mit Plattenepithel-karzinom betrug die Ansprechraten 41 vs. 24 % (Response rate ratio 1,680, 95% CI 1,271 – 2,221, p=0,001). Bezuglich des progressionsfreie- und des Gesamtüberlebens 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-Neuropathien, Neutropenien, Athralgien und Myalgien traten signifikant weniger häufig unter Nab-Paclitaxel als unter Paclitaxel auf. Im Paclitaxel-Arm traten weniger Thrombozytopenien und Anämien auf.

Ein Vorteil von Nab-Paclitaxel scheint die kürzere Infusionsdauer sowie wegen der veränderten Darreichungsform und damit besserer Akutverträglichkeit die fehlende Notwendigkeit der Komedikation mit hochdosierten Steroiden zu sein.

Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2013 [1].

Alberta Health Services (AHS)

Non-small cell lung cancer stage IV

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- What is the recommended first-line therapy for patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC)?
- What is the role for EGFR tyrosine kinase inhibitors in first-line treatment of patients with stage IV NSCLC? (...)

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- This guideline was reviewed and endorsed by the Alberta Provincial Thoracic Tumour Team. Members of the Alberta Provincial Thoracic Tumour Team include medical oncologists, radiation oncologists, surgical oncologists, nurses, pathologists, and pharmacists.
- Evidence was selected and reviewed by a working group comprised of members from the Alberta Provincial Thoracic Tumour Team and a Knowledge Management Specialist from the Guideline Utilization Resource Unit.
- A detailed description of the methodology followed during the guideline development process can be found in the Guideline Utilization Resource Unit Handbook.

Recherche/Suchzeitraum:

- This guideline was originally developed in July, 2008. This guideline was revised in September, 2009, June, 2011, January, 2013, March, 2013 and November, 2013.

LoE/GoR

- Similar to the American Society of Clinical Oncology (ASCO) methodology for formulating guideline recommendations 5 Guideline Resource Unit (GURU) does not use formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, but rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations including:
 - Description of all known benefits and possible harms / Evidence summary, quality/quantity/consistency of discussion / Discussion of the role of clinical experience, theory, values and opinions in developing the recommendation

Recommendations

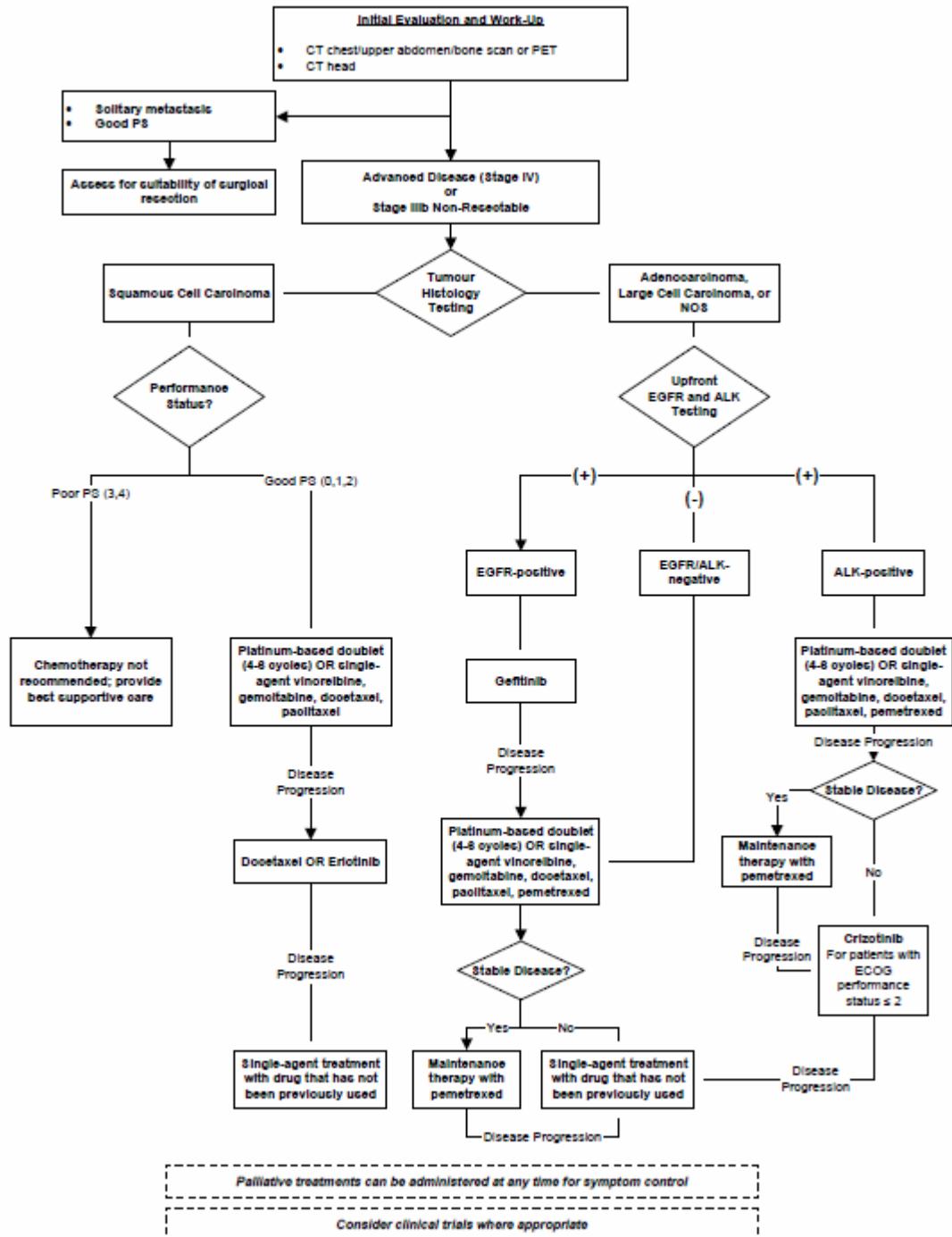
- Whenever possible, patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) should be considered for eligibility in ongoing clinical trials.
- Patients with a solitary metastasis as the basis for stage IV disease with good performance status and otherwise resectable and limited thoracic disease may benefit from more aggressive management, including surgical intervention and/or stereotactic radiotherapy.
- Combination chemotherapy consisting of a platinum-based doublet is the standard of care for first-line treatment of advanced NSCLC (except for EGFR-positive patients; see recommendation 6 below). The combination of three chemotherapeutic agents for the first-line treatment of advanced NSCLC is not routinely recommended based on current evidence.
- Therapy should be continued for four cycles in most patients, and not more than six cycles in responding patients.
- Acceptable alternatives to combination chemotherapy include non-platinum doublets or monotherapy:
 - For patients with a borderline performance status (PS=2), single-agent chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel or pemetrexed (for non-squamous cell carcinoma patients only) is recommended over best supportive care alone.
 - For elderly patients who cannot tolerate a platinum-based combination, single-agent chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, or pemetrexed (for non-squamous cell carcinoma patients only) is associated with improved survival and quality of life when compared to best supportive care alone. However, elderly patients with a good performance status (PS=0-1) should receive combination chemotherapy with a platinum-based doublet.
- First-line monotherapy with the epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor gefitinib is recommended for patients with EGFR mutation-positive NSCLC.

Testing for EGFR mutations should take place for all eligible patients with advanced NSCLC and adenocarcinoma (including adenosquamous) histology who are being considered for first-line therapy with gefitinib, irrespective of their gender, ethnicity, and smoking status.

Hintergrund:

Platinum-based chemotherapy: (...) In a 2008 phase III trial, Scagliotti and colleagues randomized chemotherapy-naïve patients with stage IIIB or IV NSCLC to receive either cisplatin/gemcitabine or cisplatin/pemetrexed.²⁸ Patients with squamous cell histology had significantly better median survival when treated with cisplatin/gemcitabine versus cisplatin/pemetrexed therapy (10.8 vs. 9.4 months). However, in patients with adenocarcinoma and large-cell carcinoma histologies, treatment with cisplatin/pemetrexed was associated with significantly better overall survival compared to treatment with cisplatin/gemcitabine (12.6 vs. 10.9 months, adenocarcinoma; 10.4 vs. 6.7 months, large-cell carcinoma). Grade 3 or 4 nausea was more common in patients treated with cisplatin/pemetrexed, but all other rates of grade 3 or 4 toxicities were significantly lower. Based on these results, several published guidelines now recommend the use of cisplatin/pemetrexed as first-line therapy in patients with non-squamous histology. Other published guidelines, however, state that while the Scagliotti et al. trial results are sufficient to recommend that pemetrexed not be used in the first-line treatment of patients with squamous histology, the data are not sufficient to recommend that pemetrexed be used preferentially over other agents such as gemcitabine as part of doublet therapy for first-line treatment of patients with adenocarcinoma histology.

TREATMENT ALGORITHM



Ellis et al., 2016 [2].

Cancer Care Ontario (CCO)

Systemic treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

to determine the most effective systemic treatment options in terms of overall survival, quality of life, and response in the management of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The original version of this guidance document was released by CCO's PEBC in 2009 and a second version was released in February 2010. In November 2012, this document was assessed in accordance with the PEBC Document Assessment and Review Protocol and was determined to require a review. As part of the review, a PEBC methodologist conducted an updated search of the literature. A clinical expert reviewed and interpreted the new eligible evidence and proposed the existing recommendations were to be updated. The new data from the PEBC update contradicted the recommendation to stop treatment after four to six cycles, which needed to be tempered with new maintenance study data. Also, there was a need to reference first-line EGFR TKIs in mutation carriers. Therefore, the Lung Cancer Disease Site Group (DSG) decided to update the 2010 recommendations on first-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced NSCLC.

The PEBC produces evidence-based and evidence-informed guidance documents using the methods of the Practice Guidelines Development Cycle. This process includes a systematic review, interpretation of the evidence by the Working Group who draft recommendations, internal review by content and methodology experts, and external review by Ontario clinicians and other stakeholders.

The currency of each document is ensured through periodic review and evaluation of the scientific literature and, where appropriate, the addition of newer literature to the original evidence base.

PEBC guideline recommendations are based on clinical evidence, and not on feasibility of implementation.

The PEBC uses the AGREE II framework as a methodological strategy for guideline development.

LoE/GoR

- Use of active language. That is, the recommendation should make it clear what action is being encouraged or discouraged.

In order to generate clear, transparent, and implementable recommendations, the PEBC ensures that recommendation statements include the following elements.

Criteria	Questions	Judgements/Options
WHAT TO RECOMMEND	WHAT is being recommended?	Most likely the intervention under investigation
ACTION WORD	What is the ACTION?	Active verbs: Order, test, prescribe, offer, use, etc
WHO IS RESPONSIBLE	WHO is responsible for ensuring the ACTION is undertaken?	Specific healthcare provider? Team?
Type of Recommendation and Level of Obligation	At what level of obligation should the reader feel the recommended action should be followed?	♦ Must (strong recommendation) ♦ Should ♦ May (weak recommendation or consensus statement)

Sonstige methodische Hinweise

- The ASCO guideline limited their recommendations to patients with stage IV NSCLC; however, many trials included patients with stage IIIB NSCLC. Therefore, our recommendations were modified to include our target population, which are patients with stage IIIB/IV NSCLC.

Recommendations

Which patients with stage IIIB/IV NSCLC should be treated with chemotherapy?

Recommendation A1.a

For patients with PS of 0 or 1, a combination of two cytotoxic drugs is recommended. Platinum combinations are recommended over nonplatinum therapy; however, nonplatinum therapy combinations are recommended for patients who have contraindications to platinum therapy. Chemotherapy may also be used to treat selected patients with PS 2 who desire aggressive treatment after a thorough discussion of the risks and benefits of such treatment.

Recommendation A1.b

Because there is no cure for patients with stage IIIB/IV NSCLC, early concomitant palliative care assistance has improved the survival and well-being of patients and is therefore recommended.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with NSCC, negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

Recommendation A2

For patients who have the characteristics described in Clinical Question A2 and who have non-squamous histology, the following options are acceptable:

- Cisplatin-based combinations
 - Cisplatin plus docetaxel
 - Cisplatin plus paclitaxel
 - Cisplatin plus pemetrexed
 - Cisplatin plus vinorelbine
 - *Cisplatin plus gemcitabine*
- Carboplatin-based combinations
 - Carboplatin plus albumin-bound (nab) -paclitaxel
 - Carboplatin plus paclitaxel
 - Carboplatin plus pemetrexed
 - Carboplatin plus docetaxel
 - *Carboplatin plus gemcitabine*
- Nonplatinum doublets

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status, NSCC, and no contraindications to bevacizumab?

Recommendation A2.a.1

For patients receiving carboplatin plus paclitaxel, the addition of bevacizumab 15 mg/kg once every three weeks is recommended, except for patients with SCC histologic type, clinically significant hemoptysis, a known bleeding disorder, inadequate organ function, Eastern Cooperative Oncology Group PS > 1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. Caution should be exercised in patients with brain metastases. Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression. An alternative treatment strategy for patients who are eligible for carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab would include cisplatin or carboplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed.

Recommendation A2.a.2

There is insufficient evidence (for or against) to recommend pemetrexed in combination with bevacizumab plus carboplatin for patients who do not have contraindications to bevacizumab.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with PS 2, NSCC, and negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status?

Recommendation A2.b

In the context of shared decision making, combination therapy, single-agent chemotherapy, or palliative therapy alone may be used for patients in this population with PS 2.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with SCC, negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

Recommendation A3

Patients with the characteristics listed in Clinical Question A3 and with SCC histology should be offered the following options:

- Cisplatin-based combinations
 - Cisplatin plus docetaxel
 - Cisplatin plus gemcitabine
 - Cisplatin plus paclitaxel
 - Cisplatin plus vinorelbine
- Carboplatin-based combinations
 - Carboplatin plus gemcitabine
 - Carboplatin plus paclitaxel
 - Carboplatin plus nab-paclitaxel
 - Carboplatin plus docetaxel
- Nonplatinum doublets

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status, SCC, and PS 2?

Recommendation A3.a

In the context of shared decision making, combination chemotherapy, single-agent chemotherapy, or palliative therapy alone may be used for patients with the characteristics described in Clinical Question A3.a.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with an EGFR-sensitizing mutation and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

Recommendation A4

If patients have stage IIIB/IV NSCLC and a sensitizing EGFR mutation, first-line afatinib, erlotinib, or gefitinib is recommended.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ALK gene rearrangement and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

Recommendation A5

If patients have stage IIIB/IV NSCLC and ALK rearrangements, first-line crizotinib is recommended.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ROS1 rearrangement, no ALK gene rearrangement, negative or unknown EGFR-sensitizing mutation status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

Recommendation A6

If patients have stage IIIB/IV NSCLC with ROS1 rearrangement, single-agent crizotinib is recommended, because it has shown some results indicating improved response rate and duration of response.

Hanna et al., 2017 [5].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations updating the 2015 ASCO guideline on systemic therapy for patients with stage IV non-small-cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The ASCO NSCLC Expert Panel made recommendations based on a systematic review of randomized controlled trials from February 2014 to December 2016 plus the Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care's update of a previous ASCO search.

LoE/GoR

- Recommendations reflect high, moderate, or low confidence that the recommendation reflects the net effect of a given course of action. The use of words like "must," "must not," "should," and "should not" indicates that a course of action is recommended or not recommended for either most or many patients, but there is latitude for the treating physician to select other courses of action in individual cases.

Recommendations

General recommendations: Which patients with stage IV NSCLC should be treated with chemotherapy?

- Recommendation A1.a. (from 2015): For patients with performance status (PS) of 0 or 1 receiving chemotherapy (italicized words added in 2017), a combination of two cytotoxic drugs is recommended. Platinum combinations are recommended over nonplatinum therapy; however, nonplatinum therapy combinations are recommended for patients who have contraindications to platinum therapy. Chemotherapy may also be used to treat selected patients with PS of 2 who desire aggressive treatment after a thorough discussion of the risks and benefits of such treatment.
- Recommendation A1.b. (from 2015): Because there is no cure for patients with stage IV NSCLC, early concomitant palliative care assistance has improved the survival and well-being of patients and is therefore recommended.

(...) Squamous cell carcinoma: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with squamous cell carcinoma, negative or unknown tumor EGFR-sensitizing mutation or ALK or ROS1 gene rearrangement status, and PS of 0 or 1 (or possibly PS of 2)?

Recommendation A3. (2017): Treatment options include:

- For patients with high PD-L1 expression (TPS \geq 50%), single-agent pembrolizumab should be used in the absence of contraindications to immune checkpoint therapy (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- There are insufficient data to recommend other checkpoint inhibitors or to recommend combination checkpoint inhibitors or immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in the first-line setting.
- For patients with low (TPS, 50%) or unknown PD-L1 expression, clinicians should offer standard chemotherapy with platinum-based, two-drug combinations as outlined in the 2015 update (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong) or non-platinum-based, two-drug therapy as outlined in the 2015 update for patients not deemed candidates for platinum-based therapy (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak).
- For patients with stage IV squamous NSCLC receiving cisplatin and gemcitabine, the Panel neither recommends for nor recommends against the addition of necitumumab to chemotherapy (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak).

Recommendation A3. (2015):

- Cisplatin-based combinations
 - Cisplatin and docetaxel
 - Cisplatin and paclitaxel
 - Cisplatin and gemcitabine
 - Cisplatin and vinorelbine
- Carboplatin-based combinations

- Carboplatin and nanoparticle albumin-bound paclitaxel
- Carboplatin and paclitaxel
- Carboplatin and gemcitabine
- Carboplatin and docetaxel
- Nonplatinum doublets

Squamous cell carcinoma and PS of 2: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status, squamous cell carcinoma, and PS of 2?

- In the context of shared decision-making, combination chemotherapy, single-agent therapy, or palliative therapy alone may be used for patients with the characteristics described in Clinical Question above (no substantive change from 2015).

General recommendations (EGFR positive): What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with a tumor EGFR-sensitizing mutation and PS of 0 to 2?

- Recommendation A4. If patients have stage IV NSCLC and a sensitizing EGFR mutation, the following are first-line options:
 - Afatinib (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong)
 - Erlotinib (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong)
 - Gefitinib (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong)

There is no change from 2015.

Wauters et al., 2013 [8].

Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)

Non-small cell and small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Provides recommendations based on current scientific evidence both for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with lung cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The KCE guideline is drawn up according to highly codified principles, based on scientific information regularly updated from the international literature. KCE analyses clinical practices in current use on the basis of existing recommendations. This guideline was developed using a standard methodology based on a systematic review of the evidence.

Recherche/Suchzeitraum:

- A test search in OVID Medline for guidelines on lung cancer (2001-2011) revealed more than 1000 hits. It was consequently decided to deploy restrictions on language (English, Dutch, French) and date (2009 – current date). All searches for guidelines were run on 20 February 2012.

LoE/GoR

- GRADE methodology

Table 1 – Levels of evidence according to the GRADE system

Quality level	Definition	Methodological Quality of Supporting Evidence		
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies		
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies		
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect	RCTs with very important limitations or observational studies or case series		
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect			
Source of body of evidence	Initial rating of quality of a body of evidence	Factors that may decrease the quality	Factors that may increase the quality	Final quality of a body of evidence
Randomized trials	High	1. Risk of bias 2. Inconsistency 3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	1. Large effect 2. Dose-response 3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	High (⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖) Low (⊕⊕⊖) Very low (⊕⊖⊖)
Observational studies	Low			

Recommendations

Treatment of metastatic (stage cIV) and recurrent NSCLC

Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence
The use of chemotherapy in patients with stage IV NSCLC with WHO/ECOG/Zubrod performance status (PS) of 0 or 1 and (based on clinical judgement) in some cases PS 2 is recommended.	strong	high
Maximal efforts should be made to determine the epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status, using a sensitive and validated method, in all non-squamous NSCLC or in never/very light smokers with mixed squamous/non-squamous NSCLC. It is recommended to use EGFR - tyrosine kinase inhibitors (EGFR TKI) as first-line treatment of patients with advanced EGFR mutation positive non-squamous NSCLC because of the better tolerance.	strong	moderate
If no EGFR TKI is given as first-line treatment in EGFR mutation positive NSCLC, a EGFR TKI should be offered thereafter, either as switch maintenance or at progression as second-line treatment.	strong	moderate
In the presence of the equipoise in efficacy for proven wild-type EGFR carriers, issues as residual and expected toxicity, patient preference and societal drug cost are of importance in the decision to administer second line treatment. Pending the publication of further data, the use of TKI's in second or third line should be restricted to either those patients in whom an activating EGFR mutation is present but was not yet treated with a TKI, or those patients who are not considered for further chemotherapy and whose EGFR mutational status could not be determined despite maximal efforts.	strong	very low
In patients with a WHO performance status of 0 or 1, evidence supports the use of a combination of two cytotoxic drugs for first-line therapy. Platinum combinations are preferred over non-platinum combinations because they are superior in response rate, and marginally superior in overall survival. Non-platinum therapy combinations are reasonable in patients who have contraindications to platinum therapy.	strong	high
In these patients, the choice of either cisplatin or carboplatin is acceptable. Drugs that can be combined with platinum include the third generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine.	weak	low
Pemetrexed is preferred to gemcitabine in patients with non-squamous NSCLC. Pemetrexed use should be restricted to non-squamous NSCLC in any line of treatment.	strong	low

Hintergrund:

(...) 5.3.2.4. Which doublet therapy?: The ASCO guideline⁴ considers the choice of either cisplatin or carboplatin acceptable. Drugs that may be combined with platinum include the third generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine. Some cisplatin-based combinations lead to better outcomes than others. Observations that docetaxel/cisplatin was superior to vinorelbine/cisplatin in a general NSCLC population, that pemetrexed/cisplatin was superior to gemcitabine/cisplatin for patients with non-squamous NSCLC, and that gemcitabine/cisplatin was superior to pemetrexed/cisplatin for patients with squamous NSCLC were based on individual clinical trials or retrospective (although pre-planned) subgroup analyses. They consider that these data are not sufficient to narrow down the selection of a platinum-based doublet to only two choices based on efficacy alone, and

assert that the clinician must often choose one chemotherapy regimen over another based on other factors, including drug schedule and AEs.

The Dutch guideline also considered the evidence insufficient to recommend a specific schedule but does not recommend the combination pemetrexed/cisplatin for patients with squamous NSCLC based on the data above. Third generation cytotoxic agents are superior to second generation, based on a Cochrane review.

(...) Addition of Bevacizumab to doublet chemotherapy: The ASCO guideline⁴ considers the addition of bevacizumab to carboplatin plus paclitaxel in patients with advanced NSCLC as a reasonable clinical option under the following conditions: the patients should have a good performance status (ECOG 0-1), not have brain metastases, no dominant squamous cell histology or hemoptysis and have no history of bleeding diathesis or coagulopathy. The dose of bevacizumab should follow study ECOG 4599, at 15mg/kg.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2018) am 26.11.2018

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Squamous Cell"/TH,DT] OR [^"Neoplasms, Squamous Cell"/TH,DT]
2	[mh "Lung Neoplasms"/TH,DT]
	[mh "Carcinoma Non-Small-Cell Lung"]
3	#1 AND (#2)
4	(squamous OR adenosquamous):ti,ab,kw
5	(non-small-cell lung OR nonsmall-cell lung OR lung):ti,ab,kw
6	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas*):ti,ab,kw
7	#3 OR {AND #4-#6}
8	#7 with Cochrane Library publication date from Nov 2013 to Jan 2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 27.11.2018

#	Suchfrage
	(Carcinoma, Squamous Cell/TH] OR Neoplasms, Squamous Cell/TH[majr]) AND Lung Neoplasms/TH)
1	(Carcinoma, Squamous Cell[mh] OR Neoplasms, Squamous Cell/TH[majr]) AND (Lung Neoplasms/TH[majr] OR Carcinoma Non-Small-Cell Lung/TH)
2	squamous[tiab] OR adenosquamous[tiab]
3	lung[tiab] OR non-small cell[tiab] OR nonsmall-cell[tiab]
4	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR cancer*[tiab]
5	#1 OR (#2 AND #3 AND #4)
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))))
7	(#6) AND ("2013/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal] NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 27.11.2018

#	Suchfrage
1	(Carcinoma, Squamous Cell[mh] OR Neoplasms, Squamous Cell[majr]) AND (Lung Neoplasms[majr] OR Carcinoma Non-Small-Cell Lung/)
2	squamous[tiab] OR adenosquamous[tiab]
3	lung[tiab] OR cell[tiab] OR nsclc[tiab]
4	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR cancer*[tiab]

5	#1 OR (#2 AND #3 AND #4)
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	((#6) AND ("2013/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Non-small cell lung cancer stage IV [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS); 2013. [Zugriff: 27.11.2018]. (Clinical practice guideline; Band LU-004, vers. 06). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf>.
2. **Ellis PM, Vella ET, Ung YT, and the Lung Cancer Disease Site Group.** Systemic treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer [online]. 11.2016. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2016. [Zugriff: 27.11.2018]. (Evidence-Based Series; Band 7-10, Vers. 3). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077>.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XI: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. August 2017 - Pembrolizumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-278/2017-08-03_Geltende-Fassung_Pembrolizumab_nAWG_D-274.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. September 2016 - Necitumumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-227/2016-09-15_Geltende-Fassung_Necitumumab_D-221.pdf
5. **Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Jr., Brahmer J, Ellis PM, et al.** Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35(30):3484-3515.
6. **Kim BJ, Kim JH, Kim HS.** Survival benefit of immune checkpoint inhibitors according to the histology in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis and review. *Oncotarget* 2017;8(31):51779-51785.
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. S3-Leitlinie; Langversion [online]. AWMF-Registernr. 020-007. Berlin (GER): 2018. [Zugriff: 27.11.2018]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>.
8. **Wauters I, Robays J, Verleye L, Holdt Henningsen K, Hulstaert F, Berghmans T, et al.** Non-small cell and small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up [online]. Brüssel (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre; 2013. [Zugriff: 27.11.2018]. (KCE Report; Band 206). URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_206_lung_cancer.pdf.
9. **Zhang L, Cao F, Wang Y, Wang S, Zhong D.** Antiangiogenic agents combined with chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: overall and histology subgroup-specific meta-analysis. *Oncol Res Treat* 2014;37(12):710-718.

Anhang

Abbildung 1: Abbildungsbeschriftung