

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2019-B-077 Brigatinib**

Stand: Juni 2019

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

### Brigatinib

#### zur Behandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

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

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

- Arzneimittel zur Behandlung des NSCLCs mit aktivierenden EGFR oder BRAF-V600-Mutationen wurden nicht berücksichtigt
- Arzneimittel zur Behandlung des NSCLCs mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie wurden ebenfalls nicht berücksichtigt

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

Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.

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

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

- |                                      |                          |
|--------------------------------------|--------------------------|
| • Durvalumab:                        | Beschluss vom 04.04.2019 |
| • Alectinib:                         | Beschluss vom 21.06.2018 |
| • Ceritinib:                         | Beschluss vom 01.02.2018 |
| • Crizotinib (ROS1-positives NSCLC): | Beschluss vom 16.03.2017 |
| • Crizotinib (ALK-positives NSCLC):  | Beschluss vom 15.12.2016 |
| • Nivolumab:                         | Beschluss vom 20.10.2016 |
| • Ramucirumab:                       | Beschluss vom 01.09.2016 |
| • Crizotinib (ALK-positives NSCLC):  | Beschluss vom 16.06.2016 |
| • Nintedanib:                        | Beschluss vom 18.06.2015 |

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use), Stand 26.03.2019:

- Carboplatin: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzellem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen

Siehe systematische Literaturrecherche

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

**Brigatinib**  
**zur Behandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven nicht-kleinzeligen Lungenkarzinoms**

### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Brigatinib L01XE43 Alunbrig®	<u>Anwendungsgebiet:</u> Alunbrig ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzellem Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.
<b>Chemotherapien:</b>	
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	Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzellem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzellem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt.
Etoposid L01CB01 generisch	Etoposid ist in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Behandlung folgender bösartiger Neubildungen angezeigt: Palliative Therapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzeligen Bronchialkarzinoms bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %).

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

### Brigatinib

#### zur Behandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven nicht-kleinzeligen Lungenkarzinoms

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

Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinien-Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) indiziert. Eine Monotherapie mit Gemcitabin kann nur für ältere Patienten oder solche mit einem Leistungsstatus von 2 in Betracht gezogen werden.
Ifosfamid L01AA06 generisch	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: <ul style="list-style-type: none"><li>• nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom</li></ul>
Paclitaxel L01CD01 generisch	Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin ist für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten indiziert, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind.
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane®	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potenziell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Pemetrexed L01BA04 generisch	<ul style="list-style-type: none"><li>• 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.</li><li>• Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist.</li><li>• Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.</li></ul>
Vindesin L01CA03	Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB oder IV).

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

### Brigatinib

#### zur Behandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

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

generisch	
Vinorelbin L01CA04 generisch	Zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium III oder IV) bei Patienten in gutem Allgemeinzustand.
<b>Proteinkinase-Inhibitoren:</b>	
Alectinib L01XE36 Alecensa®	Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische- Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer,NSCLC) bei erwachsenen Patienten.
Ceritinib L01XE28 Zykadia®	Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).
Crizotinib L01XE16 Xalkori®	<ul style="list-style-type: none"><li>• Xalkori wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC).</li><li>• Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)</li><li>• Xalkori wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC).</li></ul>
Nintedanib L01XE31 Vargatef®	Vargatef wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.
<b>Antikörper:</b>	
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Avastin wird zusätzlich zu einer Platin-haltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzigem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet.

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

### Brigatinib

#### zur Behandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven nicht-kleinzeligen Lungenkarzinoms

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

Nivolumab L01XC17 OPDIVO®	OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzeligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.
Durvalumab L01XC28 IMFINZI®	IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzeligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1% der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.
Ramucirumab L01XC21 Cyramza®	Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## Abteilung Fachberatung Medizin

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

**Vorgang: 2019-B-077 (Brigatinib)**

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 20. Mai 2019

## 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 .....	12
3.3 Systematische Reviews.....	13
3.4 Leitlinien.....	30
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	37
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	39
Referenzen .....	41

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
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
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Brigatinib ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)- positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.04.2019 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 1298 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 28 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

---

#### G-BA, 2019 [5].

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

**Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. September 2018):**

IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in  $\geq 1\%$  der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1).

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzellem Lungenkarzinom, deren Tumoren PD-L1 in  $\geq 1\%$  der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

**Vergleichstherapie**

Best-Supportive-Care

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Durvalumab gegenüber Best-Supportive-Care:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

---

#### G-BA, 2018 [4].

Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom)  
vom 21.06.2018

**Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Dezember 2017):**

Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Crizotinib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Crizotinib:**

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

---

## **G-BA, 2018 [6].**

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 1. Februar 2018 - Ceritinib

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Juni 2017):**

Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzeligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).

### **Vergleichstherapie**

Crizotinib

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

## **G-BA, 2017 [3].**

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use);

letzte Änderung in Kraft getreten am 07.12.2017

### **III. Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzellem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie**

Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzeligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

#### **1. Hinweise zur Anwendung von Carboplatin gemäß § 30 Abs. 1**

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Fortgeschrittenes nicht-kleinzeliges Bronchialkarzinom (NSCL) -Kombinationstherapie

b) Behandlungsziel: palliativ

c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation fortgeschrittenes nicht-kleinzeliges Bronchialkarzinom (NSCL) -Kombinationstherapie zugelassen:

- Cisplatin
- Docetaxel
- Erlotinib
- Etoposid
- Gemcitabin
- Ifosfamid
- Mitomycin
- Paclitaxel
- Pemetrexed
- Vindesin

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

---

**G-BA, 2017 [10].**

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 16. März 2017 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv)

**Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25.08.2016):**

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)

1) nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzellem Lungenkarzinom (NSCLC)

**Vergleichstherapie**

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

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

oder

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

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbine

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2) vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzellem Lungenkarzinom (NSCLC)

**Vergleichstherapie:**

- Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt:

Docetaxel oder Pemetrexed

- Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt:  
Best-Supportive-Care

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive- Care:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2016 [8].**

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. Dezember 2016 - Crizotinib

**Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23.10.2012):**

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC).

**a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist**

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Docetaxel oder Pemetrexed zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein).

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

**b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist**

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Best-Supportive-Care zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2016 [12].**

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 20. Oktober 2016 - Nivolumab

**Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 04.04.2016):**

OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzeligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.

*[Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Behandlung von Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Über den Zusatznutzen von Nivolumab bei Patienten mit plattenepithelialer Histologie informiert der Beschluss zu Nivolumab vom 4. Februar 2016.]*

1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib angezeigt ist:

**Vergleichstherapie**

- Docetaxel oder Pemetrexed

oder

- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Afatinib, Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)

oder

- Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen, die noch nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist:

**Vergleichstherapie**

- Best-Supportive-Care

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber • Best-Supportive-Care:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2016 [7].**

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 1. September 2016 - Ramucirumab

**Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25.01.2016):**

Ramucirumab (Cyramza®) ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.

**Vergleichstherapie**

- Docetaxel oder Pemetrexed

(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

oder

- Gefitinib oder Erlotinib  
(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Afatinib, Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)

oder

- Crizotinib  
(nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen, die noch nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2016 [9].**

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 16. Juni 2016 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht -kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1 -positiv, Erstlinie)

**Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23.11.2015):**

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

**Vergleichstherapie**

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

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

oder

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

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

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

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

---

**G-BA, 2015 [11].**

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 18. Juni 2015 - Nintedanib

## Anwendungsgebiet

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

## Vergleichstherapie

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

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel:

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

### 3.2 Cochrane Reviews

Zur Fragestellung konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden

### 3.3 Systematische Reviews

---

#### Li J, et al., 2019 [17].

Meta-analysis of overall incidence and risk of ALK inhibitors-induced liver toxicities in advanced non-small-cell lung cancer.

#### Fragestellung

We conducted a systematic review of published phase II and III clinical trials, and combined relevant studies for a meta-analysis to evaluate the overall risk of liver toxicity during the administration of ALK inhibitors.

#### Methodik

##### Population:

- NSCLC patients assigned to treatment with ALK inhibitors

##### Intervention:

- ALK inhibitors daily

##### Komparator:

- placebo or control drug in addition to the same treatment

##### Endpunkte:

- all-grade and high-grade alanine aminotransferase (ALT) and the increase of aspartate aminotransferase (AST)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, and the Cochrane Library electronic databases from Jan 2000 to Jan 2018

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- publication bias evaluated by Begg and Egger tests; Jadad scale used to assess the quality of included trials

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 clinical trials (2 418 patients) considered eligible for the meta-analysis
- including 5 Phase III trials [24–28] and 7 Phase II trials [29–35]

##### Referenzen aus dem Review

[24] Shaw AT, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385–94.

[25] Solomon BJ, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167–77.

[26] Soria JC, et al. First-line ceritinib versus platinumbased chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389:917–29.

[27] Hida T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:29–39.

[28] Peters S, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829–38.

- [29] Kwak EL, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363: 1693–703.
- [30] Camidge DR, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012;13:1011–9.
- [31] Shaw AT, et al. Ceritinib in ALK-rearranged nonsmall- cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370:1189–97.
- [32] Shaw AT, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged nonsmall- cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963–71.
- [33] Kim DW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:452–63.
- [34] Ou SH, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol* 2016;34:661–8.
- [35] Shaw AT, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:234–42.

#### Charakteristika der Population:

- baseline Eastern Cooperative Oncology Group performance status: for the majority of patients between 0, 1 and 2
- patients were required to have adequate hepatic, renal and hematological function (inclusion criteria of each trial)

#### Qualität der Studien:

- all were open-label controlled trials, thus had Jadad score of 3

#### Studienergebnisse:

- Incidence and relative risk of ALT increase (1 677 patients included in the analysis)
  - increase of the ALT was reported in 541 out of 1 677 ALK inhibitors treated patients with an incidence of 26,0% (95% CI: 17,4%–37%)
  - Subgroup analysis according to the ALK inhibitors: incidence of ALT associated with ceritinib (56,4%, 95% CI: 38,9%–72,5%) was significantly higher than that of alectinib (13,3%, 95% CI: 9,9%–17,7%) and crizotinib (28,4%, 95% CI: 18,8%–40,5%).
  - RR (fixed effect) to develop any grade of ALT increase: 2,37 (95% CI: 1,97–2,86; P<.001) in patients treated with ALK inhibitors compared to chemotherapy (P=.37; I<sup>2</sup>=0%).
  - grade 3 to 4 of the ALT increase (evaluable in 1 884 patients) and the incidence of high grade of ALT increase: 8,4% (95% CI: 5,1%–13,4%) for ALK inhibitors
  - RR to develop grade 3 to 4 of ALT increase: 7,34 (95% CI 3,95–13,63; P<.001) in patients treated with ALK inhibitors compared to chemotherapy
  - no significant heterogeneity observed in RR analysis for grade 3 to 4 (P=.27; I<sup>2</sup>=23,4%)
- Incidence and relative risk of AST increase (1 721 patients included in the analysis)
  - increase of the AST was reported in 466 out of 1721 ALK inhibitors treated patients with an incidence of 23,2% (95% CI: 16,7%–31,4%)
  - Subgroup analysis according to the ALK inhibitors: incidence of AST elevation associated with ceritinib (41,9%, 95% CI: 23,3%–63,1%) was higher than that of alectinib (13,1%, 95% CI: 9,0%–18,6%) and crizotinib (26,3%, 95% CI: 18,6%–35,7%)
  - RR (fixed effect) to develop any grade of AST increase: 3,27 (95% CI: 2,47–4,34; P<.001) in patients treated with ALK inhibitors compared to controls
  - grade 3 to 4 of the AST increase (evaluable in 1 653 patients) and the incidence of high grade of AST increase: 7,0% (95% CI: 4,8%–10,2%) for ALK inhibitors
  - RR to develop grade 3 to 4 of the AST increase (fixed effect): 11,54 (95% CI : 4,33–30,7; P<.001) in patients treated with ALK inhibitors compared to controls

- no significant heterogeneity observed with fixed model in the analysis for all grades ( $P=,12; I^2=52,6\%$ ) and grade 3 to 4 ( $p=0,89; I^2=0\%$ ) of AST increase

#### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the findings of the present study offer substantial evidence that ALK inhibitors treatment in advanced NSCLC significantly increases the risk of developing all-grade and high-grade liver toxicities in comparison with controls. Clinicians should recognize liver toxicities promptly as early interventions may alleviate future complications. In addition, more trials are still needed to investigate the potential predictive factors in order to avoid toxicity and premature drug discontinuation.

#### Kommentare zum Review

- *Phase II und III Studien gemeinsam ausgewertet (nicht nur RCTs, auch Expansionskohorten)*
- *Endpunkte sind Laborparameter, Patientenrelevanz ist zu diskutieren*
- *The authors of this work have nothing to disclose.*
- *The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.*

---

**Li YC, et al., 2019 [15].**

Which Should Be Used First for ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Chemotherapy or Targeted Therapy? A Meta-Analysis of Five Randomized Trials

### **Fragestellung**

This meta-analysis examines whether having targeted therapy as the first- or second-line of therapy affects either progression-free survival (PFS) or overall survival (OS), by pooling evidence from the currently available randomized controlled trials.

### **Methodik**

#### Population:

- lung cancer patients

#### Intervention:

- ALK

#### Komparator:

- chemotherapy

#### Endpunkte:

- progression-free survival (PFS) or overall survival (OS)

#### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (EBSCOhost) and PubMed up to 7 May 2018

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- five-point Jadad ranking system on randomization, double-blinding, and withdrawals

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- five articles satisfied the inclusion criteria [1,4–7]

#### Referenzen aus dem Review

1. Solomon, B.J.; et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014, 371, 2167–2177.
4. Novello, S.; et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: Results from the phase III ALUR study. *Ann. Oncol.* 2018, 29, 1409–1416.
5. Soria, J.C.; et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017, 389, 917–929.
6. Shaw, A.T.; et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013, 368, 2385–2394.
7. Shaw, A.T.; et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017, 18, 874–886.

#### Charakteristika der Population:

- 1 404 patients included: 721 assigned to ALK inhibitors, 683 assigned to control arms (Novello et al. [4] randomized patients at a ratio of 2:1 to receive alectinib or chemotherapy)
- median age of the patients: 55
- brain metastasis status: balanced among all studies (between 26 and 74%)

- setting: one study in second line; one study after two prior lines, crizotinib, platinum-based doublet; one Study after 1 or 2 chemotherapy, and crizotinib resistance

Qualität der Studien:

- all were open-label, phase 3 trials
- two of the studies scored 3, two studies scored 2, and one study scored 1
- cross-over after chemotherapy failure allowed in all studies, inverse was not mentioned

Studienergebnisse:

- treatment with ALK inhibitors associated with
  - HR in PFS: 0,48 (95% CI: 0,42–0,55), significant reduction
  - HR in OS: 0,88 (95% CI: 0,72–1,07), no significant reduction
  - no significant heterogeneity found
- **sensitivity analysis for first-line ALK targeted therapy** from two trials [1,5] (Anmerkung: beide Studien erreichen 2 Punkte nach der Bewertung nach Jadad)
  - pooled HR for PFS: 0,50 (95% C: 0,41–0,60), significant reduction
  - HR for OS 0,77 (95% CI: 0,59–1,02), no significant reduction
  - no significant heterogeneity observed

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

The choice of the first-line treatment for ALK-positive, non-small cell lung cancer needs to take into account cost–benefit considerations and the patient-reported quality of life, as the treatment sequence did not cause a significant difference in overall survival.

*Kommentare zum Review*

- *Sensitivitätsanalyse für die Fragestellung dieser Synopse von Bedeutung,*
- *This research received no external funding.*
- *The authors declare no conflict of interest.*

---

## Kassem L, et al., 2019 [14].

Safety issues with the ALK inhibitors in the treatment of NSCLC: A systematic review

### Fragestellung

To adequately describe the exact safety profile of each of those agents we conducted a systematic review of prospective trials testing various ALK inhibitors (ALKi) in NSCLC. We compare common AE with each ALKi along with clinical approach to management.

### Methodik

#### Population:

- patients with non-small cell lung cancer

#### Intervention:

- ALK inhibitors (i.e. Crizotinib, Alectinib, Ceritinib, Brigatinib, Lorlatinib, Entrectinib, X-396)

#### Komparator:

- nicht definiert

#### Endpunkte:

- safety results (for the common AEs)

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed database, ASCO library database, ESMO, IASLC and ELCC meeting abstract databases from January 2005 to August 2017

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

### Ergebnisse

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 14 studies with 2 793 patients were included in the final analysis:
  - two phase IB trials, seven phase II trials and five phase III trials

Referenzen aus dem Review

#### A) Crizotinib (CRZ) trials

Camidge, D.R., et al., 2012. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 13 (10), 1011–1019. (PROFILE 1001)

Shaw, A.T., et al., 2013. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 368 (25), 2385–2394. (PROFILE 1007)

Solomon, B.J., et al., 2014. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK -Positive lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 371 (23), 2167–2177. (PROFILE 1014)

Hida, T., et al., 2017. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet [Internet]* 390 (10089), 29–39. (Crizotinib arm)

#### B) Alectinib (ALC) trials

Seto, T., et al., 2013. (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. CH5424802. *Lancet Oncol.* 14 (7), 590–598.

Ou S-HI, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 1;34(7):661–668. NP28673

Shaw, A.T., et al., 2016. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 17 (February (2)), 234–242. NP28761, North America

J-Alex (Alectinib arm) Hida et al., 2017

#### C) Ceritinib (CRT) trials

Kim, D.W., et al., 2016a. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 17 (4), 452–463.

Crino, L., et al., 2016. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from ASCEND-2. *J. Clin. Oncol.* 34 (24), 2866–2873.

Soria, J.-C., et al., 2017. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged nonsmall-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 4;389 (March (10072)), 917–929.

ASCEND-3 (Felip et al., 2016; Park and Tan, 2015; Felip et al., 2016)

Shaw, A.T., et al., 2017. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK -rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 18 (July (7)), 874–886.

#### D) Other ALK inhibitors:

Gettinger, S.N., et al., 2016. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2045 (16), 1–14.

Kim, D., et al., 2017. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase – positive non –small-cell lung Cancer : a randomized, multicenter phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 35 (22).

- fulltext of ASCEND-3 trial (Felip et al., 2016; Park and Tan, 2015; Felip, 2015) was not published at time of review
- ALK inhibitors used as a monotherapy in all studies
- one study randomized crizotinib versus alectinib (Hida et al., 2017)
- four of the included studies compared an ALK inhibitor to chemotherapy

#### Charakteristika der Population:

- majority of patients was metastatic
- patients with locally advanced (stage III) disease not eligible for local therapy
- median age: from 48 to 61 years
- most studies allowed prior platinum based chemotherapy for advanced disease

#### Qualität der Studien:

- Cochrane risk of bias tool not used as the majority of studies was nonrandomized

#### Studienergebnisse:

- differences in the toxicity patterns between the different ALK inhibitors:
  - more GI and hepatic toxicities with Ceritinib,
  - more visual disorders with Crizotinib,
  - more dysgeusia with crizotinib and Alectinib and
  - possibly more respiratory complications with Brigatinib
- most AEs were low grade
- treatment-related deaths associated with ALK inhibitors: 0–1% of patients
- Gastrointestinal toxicities
  - most common adverse events (AEs) observed with ALK inhibitors
  - nausea (up to 83%), vomiting (up to 67%) and diarrhea (up to 86%),
- Hepatic toxicities
  - elevation of liver enzymes occurred in up to 60%
- Fatigue, Visual disorders and peripheral edema
  - fatigue (up to 43%)
- Hematological toxicities
  - most common haematological toxicities observed with ALK inhibitors: neutropenia, anemia

- neutropenia much lower than observed with chemotherapy
- Miscellaneous toxicities
  - Brigatinib, has a unique profile of increased early onset pulmonary AEs and hypertension
- Serious AEs (SAEs) and treatment-related deaths
  - occurred in the range of 0% to 25% across all studies
  - discrepancy across different studies mostly due to inconsistent definition of treatment-related versus disease-related SAEs

#### Anmerkung/Fazit der Autoren

Most of adverse effects of ALKi can be managed efficiently via dose modifications or interruptions. Timely identification of each ALKi pattern of toxicity can prevent treatment-related morbidity and mortality in this palliative setting.

#### Kommentare zum Review

- *No fund was received from any organization to conduct this study.*
- *LK received a research grant from Novartis oncology. KSS received a study grant from Dubai Harvard Foundation (DHFMR). Other authors have nothing to declare.*

---

Zhao X, et al., 2018 [28].

Ceritinib Alone for Crizotinib-naïve Versus Crizotinib-pretreated for Management of Anaplastic Lymphoma Kinase-rearrangement NonSmall-cell Lung Cancer: A Systematic Review

### Fragestellung

The present systematic review aimed to assess the discrepancies in the efficacy and safety of ceritinib in crizotinib-naïve and crizotinib-pretreated patients with ALK-rearrangement NSCLC detected by the whole body and intracranial responses.

### Methodik

#### Population:

- crizotinib-naïve and crizotinib-pretreated patients with ALK-rearrangement NSCLC

#### Intervention:

- ceritinib

#### Komparator:

- k.A.

#### Endpunkte:

- ORR, PFS, DCR, and ORR for intracranial metastasis

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (via PubMed), Embase, Ovid, Web of Science, the Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, Science Direct, and conference abstracts, between inception and August 2017

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Effective Public Health Practice Project Tool (EPHPP) assesses 6 aspects of interventions: selection bias, study design, confounders, blinding, data collection method, and withdrawals and dropouts, all of which is synthesized to calculate a global study rating, identified as strong, moderate, or weak

### Ergebnisse

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 reports (7 trials) with 1 015 participants included, reported from 2014 to 2017
- nine single-arm clinical studies were involved, including 968 patients altogether
  - 4 described ceritinib for crizotinib-naïve patients [18,19,21,22] and
  - 5 described ceritinib for crizotinib-pretreated patients [18-20,23,24]

#### Referenzen aus dem Review

18. Shaw AT, et al. Ceritinib in ALK-rearranged nonesmall-cell lung cancer. N Engl J Med 2014; 370:1189-97.
19. Kim DW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol 2016; 17:452-63.
20. Crino L, et al. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from ASCEND-2. J Clin Oncol 2016; 34:2866-73.
21. Felip E, et al. ASCEND-3: a single-arm, open-label, multicentre phase II study of ceritinib in ALKi-naïve adult patients (pts) with ALKrearranged (ALK $\beta$ ) non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2015; 90:208-17.

22. Soria JC, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2017; 389:917-29.
23. Shaw AT, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18:874-86.
24. Hida T, et al. Ceritinib in patients with advanced, crizotinib-treated, anaplastic lymphoma kinase-rearranged NSCLC: Japanese subset. Jpn J Clin Oncol 2017; 47:618-24.

Charakteristika der Population:

- Mean Age: 45,5-56,0 years
- Female Sex: 50-67%
- Brain Metastases: 31-79%

Qualität der Studien:

- 4 (57%) classified as strong and 3 (43%) as moderate
- selection bias for 6 reports (86%) was rated as strong
- most studies representative of the target population
- blinding for 5 studies (71%) was strong (to blind the assessing researcher in most studies; was not always possible, two reports were rated as moderate because this was not reported)
- confounders and data collection methods were also relatively strong domains, with 4 (57%) and 6 (86%) reports, respectively, rated as strong (reliable and valid data collection methods used, withdrawals and dropouts reported, 1 study insufficiently described the data collection process)

Studienergebnisse:

- **Effect of NSCLC**
  - analysis for crizotinib-naïve pooled data revealed a pooled ORR of 68,9% (95% CI: 64,3%-73,1%; no heterogeneity observed)
  - PFS for crizotinib-naïve treatment: 14,62 months (95%CI: 11,99-17,78 months; no heterogeneity observed)
  - no evidence of publication bias
  - most common types of **adverse events** and their incidence included
    - diarrhea (83.7%), nausea (74.9%), vomiting (61.5%), fatigue (33.3%), decreased weight (27.2%), decreased appetite (40.5%), increased alanine aminotransferase concentration (46.9%), increased aspartate aminotransferase (38.1%), increased blood alkaline phosphatase concentration (22.0%), and increased gammaglutamyltransferase (20.1%).
    - most adverse events were grade 1 or 2, a small proportion were grade 3 or 4
- **Effect of Brain Metastases**
  - pooled intracranial ORR with ceritinib used as the initial regimen: 50,4% (95% CI: 41,6%-59,2%; no heterogeneity observed)

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

Ceritinib is an effective agent for both crizotinib-naïve and crizotinib-pretreated patients with locally advanced or metastatic ALK-rearranged NSCLC. Ceritinib has significant activity in crizotinib-naïve patients with brain metastases.

*Kommentare zum Review*

- *Phase I, II, III Studien eingeschlossen*
- *The authors declare that they have no competing interests.*
- *no funding information*

---

**Petrelli F, et al., 2018 [27].**

Efficacy of ALK inhibitors on NSCLC brain metastases: A systematic review and pooled analysis of 21 studies

**Fragestellung**

In the current paper, we performed a pooled analysis, including data from ALK positive NSCLC patients with BMs receiving ALK inhibitors.

**Methodik**Population:

- ALK positive NSCLC patients with BMs

Intervention:

- treatment with an ALK inhibitor

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- intracranial objective response rate (IC ORR), intracranial disease control rate (ICC DCR): complete response, partial response, or stable disease for at least 24 weeks
- median PFS, median OS, one-year OS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (MEDLINE), EMBASE, The Cochrane Library, Scopus, and Web of Science, between inception and 30<sup>th</sup> June 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- assessed by Jadad scale for randomized controlled studies and Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for retrospective cohort studies

**Ergebnisse**Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 studies, which included data from 1 016 patients with ALK positive NSCLC and BMs
  - 7 studies evaluated crizotinib [7-13], 5 ceritinib [14-18], 4 alectinib [19-22], 1 both crizotinib and alectinib [23], 1 included different ALK inhibitors [5], 2 evaluated brigatinib [24, 25]
  - in 1, the used ALK inhibitor(s) not specified [26]
  - 4 studies conducted in first line setting [9, 18, 23, 26]

Referenzen aus dem Review

- 9. Solomon BJ, et al. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. *J Clin Oncol.* 2016; 34(24):2858-65.
- 18. Soria JC, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017.
- 23. Peters S, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017.
- 26. Doherty MK, et al. Treatment options for patients with brain metastases from EGFR/ALK-driven lung cancer. *Radiother Oncol.* 2017; 123 (2):195-202.

- 14 studies included patients pre-treated with at least one line of therapy [5, 7, 8, 12-17, 19-22, 25],

- 3 a cohort of patients receiving ALK inhibitors in different lines (first or beyond) [10, 11, 24]

Charakteristika der Population:

- No patient of the first-line studies had a previous chemotherapy.
- Between 38 and 100% had a previous local therapy.

Qualität der Studien:

- RCTs (Solomon BJ, et al.; Soria JC, et al.; Peters S, et al.): 4 points on Jadad scale with moderate risk of selection and attrition bias
- Retrospective study (Doherty MK, et al.): 6 points on NOS scale
- no evidence of publication bias observed

Studienergebnisse:

- **IC ORR and IC DCR** available in three out of five studies
- pooled ICC ORR: 39,17% (95%CI 13,1-65,2%), with heterogeneity observed
- pooled IC DCR: 70,3% (95%CI 47,7-86,0%), random effect model
- ICC ORR with alectinib: 59,0% (95%CI 29,3-83,0%),
- ICC ORR with ceritinib: 56,6% (95%CI 33,3-77,4%),
- ICC ORR with crizotinib: 26,0% (95%CI 8,9-55,9%)
- median **PFS** in naive patients: 7,3 months (range 5,9-10,7),
- median **IC PFS** was 13,2 months (range 7,0-15,7)
- median **OS**: 23 months
- pooled **one-year OS**: 64,0% (range 59,0-81,0%), data from two studies

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, there is evidence, albeit of limited quality, that ALK positive NSCLC patients with BMs derive significant clinical benefit from ALK inhibitors with or without previous (whole) brain radiotherapy, and the efficacy is similar to that observed for extracranial systemic disease.

Based on these data, ALK inhibitors are effective in both naive and pre-treated patients with similar IC ORR and IC DCR, irrespective of the line of therapy.

*Kommentare zum Review*

- *Funding: The authors received no specific funding for this work.*
- *Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.*

---

**Liu B, et al., 2018 [18].**

Incidence and risk of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis

### **Fragestellung**

We conduct a systematic review and meta-analysis of published data associated with ALK-TKIs to investigate the overall incidence and risk of liver toxicities with the administration of these drugs.

### **Methodik**

Population:

- NSCLC patients

Intervention:

- ALK-TKIs

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- Hepatotoxicity (all grades and grade 3–4)
  - increase of alanine aminotransferase (ALT),
  - increase of aspartate aminotransferase (AST)

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed (data from Jan 2000 to Jan 2017), Embase (data from Jan 2000 to Jan 2017) and the Cochrane Library electronic databases, abstracts, clinical trial registration website (<http://www.ClinicalTrials.gov>)

Qualitätsbewertung der Studien:

- assessed by Jadad scale and Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

### **Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 prospective trials, a total of 1 908 patients available for meta-analysis
  - 3 phase III [24–26]

Referenzen aus dem Review

24. Shaw AT, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368:2385–2394.
25. Solomon BJ, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371:2167–2177.
26. Soria JC, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017; 389:917–929.

- 7 phase II trials [27–33]

Referenzen aus dem Review

27. Kwak EL, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363:1693–1703.
28. Camidge DR, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2012; 13:1011–1019.

29. Shaw AT, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1189–1197.
30. Shaw AT, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371:1963–1971.
31. Kim DW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged nonsmall-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17:452–463.
32. Ou SH, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol.* 2016; 34:661–668.
33. Shaw AT, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a singlegroup, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17:234–242.

#### Charakteristika der Population:

- Median age (y): 49-54
- Median PFS (m): 3-16,6
- Median OS (m): 20,3 for crizotinib, 22,8 for chemotherapy (one study: Shaw AT, et al.)

#### Qualität der Studien:

- all of the three randomized controlled trials were open-label controlled trials, thus had Jadad score of 3
- seven non-randomized controlled trials: quality score was high ( $\geq 6$ ) according to NOS checklists

#### Studienergebnisse:

- incidences of all-grade
  - aspartate aminotransferase (AST) elevation: 25,2% (95% CI 17,7–34,7%)
  - alanine transaminase (ALT) elevation: were, 26,0% (95% CI 17,8–36,3%)
- incidences of high-grade (grade 3 and 4)
  - AST elevation: 7,0% (95% CI: 5,4–9,0%)
  - ALT elevation: 9,9% (95%CI: 5,6–16,7%)
- sub-group analysis according to ALK-TKIs
  - incidence of liver toxicities associated with ceritinib was higher than that of crizotinib and alectinib
- compared to chemotherapy, ALK-TKIs significantly increased the risk of developing all-grade and high-grade
  - AST elevation (RR 2,30; 95%CI: 1,87–2,83,  $p < 0,001$ ; RR 10,14; 95% CI: 3,9–26,39,  $p < 0,001$ ) and
  - ALT elevation (RR 2,37; 95%CI: 1,97–2,86,  $p < 0,001$ ; RR 7,34; 95% CI: 3,95–13,63,  $p < 0,001$ ), respectively

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The use of ALK-TKIs significantly increases the risk of developing all-grade and high-grade liver toxicities in lung cancer patients.

#### *Kommentare zum Review*

- All authors declare that they have no potential conflicts of interests.
- FUNDING: None.

---

## Fan J, et al., 2018 [2].

The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: a systematic review and meta-analysis

### Fragestellung

We performed this meta-analysis to synthesize the results of different clinical trials to evaluate the efficacy and safety of alectinib.

### Methodik

#### Population:

- ALK+ NSCLC patients

#### Intervention:

- alectinib at any dose

#### Komparator:

- k.A.

#### Endpunkte:

- overall response rate (ORR), disease control rate, progression-free survival, intracranial ORR
- discontinuation rate, rate of dose reduction or interruption due to adverse events, incidence of several adverse events

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, the Cochrane Library, from the inception through September 5, 2017

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane collaboration ROB tool, Newcastle–Ottawa scale (NOS) used

### Ergebnisse

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies (2 RCTs and 6 single-arm trials) with 626 patients (255 in the 2 RCTs and 371 in the 6 single-arm trials)
  - 3 studies with ALKi-naïve or untreated patients (Phase II or III)

#### Referenzen aus dem Review

15. Peters S, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(9):829–838.
23. Hida T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:29–39.
26. Seto T, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1–2 study. *Lancet Oncol.* 2013; 14:590–598.

#### Charakteristika der Population:

- Median age (years): 48-61
- Median duration of follow-up (months): 7,6-18,6

Qualität der Studien:

- Cochrane ROB tool: high risk (2 phase III studies)
- NOS: 6 points (considered to be “moderate”)

Studienergebnisse:

- ORR 70% (95% CI: 57% to 82%),
- disease control rate 88% (95% CI: 82% to 94%),
- progression-free survival 9.36 months (95% CI: 7.38% to 11.34%),
- intracranial ORR 52% (95% CI: 45% to 59%)
- **ALK inhibitor-naïve patients**
  - better responses than crizotinib-pretreated patients (59%, 95% CI: 47% to 71% vs 48%, 95% CI: 38% to 57%)
- aggregate discontinuation rate is 7% (95% CI: 4% to 10%),
- pooled rate of dose reduction or interruption is 33% (95% CI: 24% to 42%)
- incidences of most adverse events were relatively low
- incidences of myalgia (18%) and anemia (25%) higher than with crizotinib

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

Generally, alectinib is a drug with preferable efficacy and tolerable adverse effects, and it is suitable for the treatment of intracranial metastases.

*Kommentare zum Review*

- *study supported by the National Natural Science Foundation of China (81672267) and the Natural Science Foundation of Guangdong Province, China (2016A030313632)*
- *The authors report no conflicts of interest in this work.*

## 3.4 Leitlinien

---

**National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [24].**

Lung cancer: diagnosis and management

### Fragestellung

3.3 What is the clinical and cost effectiveness of the following systemic anti-cancer therapy regimens for treating NSCLC:

- platinum combinations compared with non-platinum combinations in people with advanced NSCLC (stage III or IV)
- non-platinum monotherapy compared with non-platinum combinations in people with advanced NSCLC (stage III or IV) who cannot tolerate platinum combinations

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

Update: „NICE's original guidance on diagnosis and treatment of lung cancer was published in February 2005; and subsequently updated in 2011. The guideline has undergone a further update for 2019.“

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Verfahren der Konsensfindung unklar, 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:

- trifft nicht zu (siehe sonstige methodische Hinweise)

#### LoE

- trifft nicht zu (siehe sonstige methodische Hinweise)

#### GoR

- To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.

#### Sonstige methodische Hinweise

The guideline committee discussed the review questions and the need for clinical guidance in this area [note: systemic anti-cancer therapy] and agreed that instead of updating the chemotherapy for NSCLC recommendations (2005 recommendations 1.4.40 – 1.4.43) the guideline update should develop an algorithm outlining the treatment pathway for systemic anti-cancer therapy treatments. This algorithm would provide a clear overview and contextualisation of systemic anti-cancer therapy treatments.

The algorithms were drafted based on effectiveness and cost effectiveness recommendations from all relevant Technology Appraisals (TAs) for non-small cell lung cancer alongside expert clinical knowledge provided by the guideline committee. Additionally systematic anti-cancer therapy recommendations to support the algorithms were agreed based on recommendations from the relevant TAs.

### ALK gene rearrangement

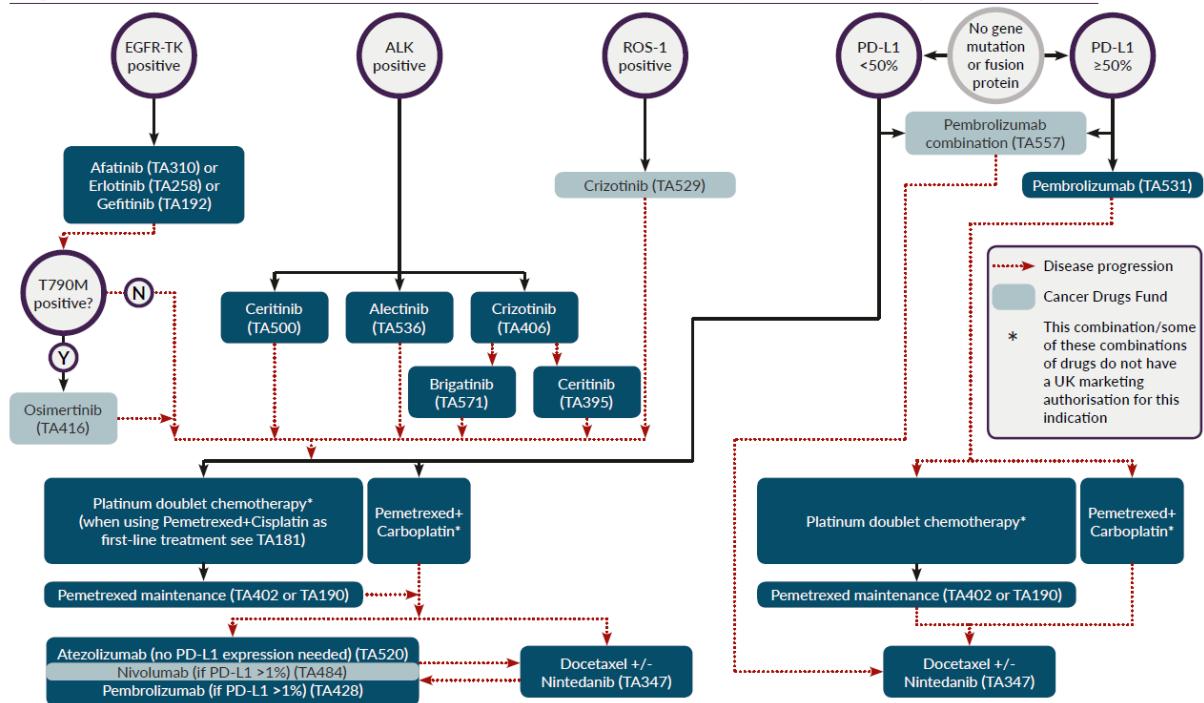
#### Empfehlung 1.4.46 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people with the anaplastic lymphoma kinase-positive gene rearrangement:

- for first-line systemic treatment, see the NICE technology appraisal guidance on crizotinib, ceritinib and alectinib
- on progression, offer pemetrexed with carboplatin or other platinum doublet chemotherapy [5]
- on progression after first-line chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab and nintedanib with docetaxel or offer docetaxel monotherapy. [2019]

[5] At the time of publication (March 2019), some combinations of platinum doublet chemotherapy did not have a UK marketing authorisation for this indication.

#### Systemic anti-cancer therapy: management options for people with non-squamous (adenocarcinoma, large cell undifferentiated) carcinoma and non-small-cell carcinoma (non-otherwise specified)



Referenzen aus Leitlinien  
siehe Abschnitt 3.6 dieser Evidenzsynopse

---

## Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), et al., 2018 [16].

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (AWMF-Registernr. 020-007)

### Fragestellung

Von der Steuergruppe wurden für die Aktualisierung der Leitlinie die folgenden Themen priorisiert:

- ...
- Therapie des NSCLC im Stadium IV
- ...

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

Update: gezielte Aktualisierung der Originalversion von 2010

- 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:

- 1. Aktualisierung für den Zeitraum 2013-2018

#### LoE

- entsprechend der Vorgaben des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

#### GoR

- Stärke der aktualisierten Empfehlung (gekennzeichnet mit „2018“) unterschieden in A/B/0, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln

#### Sonstige methodische Hinweise (Zitat aus dem Leitlinienreport):

Unter dem Stichwort „Personalisierte Therapie“ oder „Stratifizierende Therapie“ hatten sich die Prinzipien insbesondere der Chemotherapie im metastasierten Stadium tiefgreifend geändert. Dieses galt in 2013 insbesondere für die Erstlinien-Chemotherapie bei Nachweis einer EGFR-Mutation sowie für die Zweitlinien-Chemotherapie bei Nachweis einer EML4-ALK-Translokation.

Ein weiterer Aspekt der Chemotherapie im metastasierten Stadium des NSCLC mit neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen war die sog. Erhaltungchemotherapie: nach Abschluss der Erstlinienchemotherapie kann durch die sich sofort anschließende Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib oder dem Zytostatikum Pemetrexed eine Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens (PSF) – allerdings nicht der Gesamtüberlebenszeit – erreicht werden.

Im Zuge der Aktualisierungsprozesses wurde weitere neue Arzneimittel für die Therapie des Lungenkarzinoms zugelassen. Dies machte weitere Diskussionen der Therapieempfehlungen notwendig.

#### **8.6.6. Systemtherapie bei Patienten mit ALK-Translokation oder weiteren bekannten Treibermutationen (ECOG 0-4)**

ALK-Fusionsgene finden sich in ca. 3-4% der NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie. Eine Testung vor Beginn der Erstlinientherapie ist obligat.

##### **Empfehlung 8.100. (Empfehlungsgrad A)**

NSCLC-Patienten mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie ein ALK-Inhibitor angeboten werden. (2018)

Level of Evidence 1b

Literatur:

849: A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med*, 2013. 5(209): p. 209ra153.

871: Solomon, B.J., et al., First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2014. 371(23): p. 2167-77.

Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformation aus der Leitlinie (Anmerkung: Diese Kommentare wurden im Verlauf der öffentlichen Konsultation beigetragen und die Studien nicht methodisch bewertet.):

Mit Ceritinib wird in der Erstlinienbehandlung ALK positiver NSCLC Patienten im Vergleich zu einer platinbasierten Standardtherapie ein signifikant besseres PFS, eine höhere ORR, eine bessere Symptomreduktion und eine höhere Lebensqualität erreicht.

872: Soria, J.-C., et al., First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced <em>ALK</em>-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*, 2017. 389(10072): p. 917-929.

Alectinib wurde in einer Dosierung von 2x600 mg p.o. gegen Crizotinib 2x250 mg p.o. in der ALEX Studie hinsichtlich des Untersucher-bestimmten PFS als primären Endpunkt geprüft. ... Mit einer medianen Follow-up Zeit von 17,6 Monaten (Crizotinib) und 18,6 Monaten (Alectinib) war das Prüfer-bestimmte PFS unter Alectinib signifikant günstiger als mit Crizotinib ... das mediane progressionsfreie Überleben war mit Alectinib nicht erreicht (95 % CI, 17,7 Monate bis nicht bestimmbar), das mediane progressionsfreie Überleben mit Crizotinib betrug 11,1 Monate (95 % CI, 9,1 bis 13,1 Monate).

874: Peters, S., et al., Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2017. 377(9): p. 829-838.

##### **Empfehlung 8.101. (Empfehlungsgrad A)**

ALK positiven NSCLC-Patienten mit Progress nach platinbasierter Standardchemotherapie, die in der Erstlinie keinen ALK-Inhibitor erhalten haben, soll Crizotinib angeboten werden. (2018)

Level of Evidence 1b

Literatur:

875: Shaw, A.T., et al., Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2013. 368(25): p. 2385-94.

Konsensstärke: 100 %

---

## National Cancer Control Programme Guideline Development Group (GDG), 2017 [20].

Veröffentlichungsort: Dublin (IRE)

Diagnosis, staging and treatment of patients with Lung Cancer

### Fragestellung

Clinical question 2.6.4: In patients with advanced/stage IV NSCLC what is the effectiveness of first-line therapy and is there any evidence that particular regimens or drugs are more effective or less toxic than others?

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium (ohne Patientenvertretung);
- Standardisierter Umgang mit Interessenkonflikten beschrieben aber nicht offengelegt und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensusprozesse nicht erwähnt und externes Begutachtungsverfahren (Patientinnen und Patienten, Interessenvertretungen, internationale Fachleute) dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist indirekt über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- literature was updated prior to publication, made a complete review and rewrite of the medical oncology section in July 2016 necessary

#### LoE/GoR

- SIGN grading system 1999-2012
- B: A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+.

#### Sonstige methodische Hinweise (Bei Einschränkung der o. g. Kriterien)

keine

### Effectiveness of first-line targeted therapy

A Cochrane review (Greenhalgh et al., 2016) and a phase III trial (Solomon et al., 2014) addressed the effectiveness of first-line targeted therapy in patients with advanced NSCLC.

Referenzen aus Leitlinien

Greenhalgh, J., et al. 2016. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev, Cd010383.

Solomon, B. J., et al. 2014. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med, 371, 2167-77.

The Guideline Development Group highlighted this as a rapidly evolving area of research.

#### Empfehlung 2.6.4.6 (Empfehlungsgrad B)

Crizotinib should be considered as first-line therapy in patients with ALK positive NSCLC tumours.

---

Hanna N, et al., 2017 [13].

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

### Fragestellung

For patients with stage IV NSCLC in certain histologic or molecular subgroups (including EGFR, EGFR-positive T790M, ALK, ROS1, PD-L1/PD-1), what is the most effective first-line therapy? What is the most effective second-line therapy? Is there a role for third-line or later therapy?

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

Update der Version von 2015 (Masters GA, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. [19])

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte untersucht, finanzielle Unabhängigkeit nicht erwähnt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale und informale Konsensusprozesse durchgeführt 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:

- February 2014 to December 2016

#### LoE

- high, Intermediate, low, insufficient

#### GoR

- strong, moderate, weak

#### Sonstige methodische Hinweise (Bei Einschränkung der o. g. Kriterien)

- keine

### First-Line Treatment for Patients

#### Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad strong)

With ALK gene rearrangements, crizotinib is recommended (Evidence quality: high).

(Anmerkung: Die Empfehlung von 2015 zum ALK gene rearrangement wurde nicht verändert)

Referenzen aus Leitlinien

54. Solomon BJ, et al: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 371:2167-2177, 2014  
56. Shaw AT, et al: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALKpositive lung cancer. N Engl J Med 368:2385-2394, 2013

---

**Ellis PM, et al., 2016 [1].**

Cancer Care Ontario (CCO)

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

### **Fragestellung**

Clinical Question A5: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ALK gene rearrangement and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

Update der Version von 2010 (Originalversion von 2009), "guideline based on content from the ASCO" (siehe oben)

- Gremium aus Onkologie, Radiologie, Chirurgie (ohne Patientenvertretung);
- Interessenkonflikte dargelegt und finanzielle Unabhängigkeit nicht erklärt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Ableitung der Empfehlung und Konsensusprozesse nicht beschrieben 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:

- 1996 Present (February 16, 2016)

#### LoE

- nach Cochrane Risk of Bias Tool (low, high, unclear ...)

#### GoR

- nach ASCO (siehe oben) durch Formulierung abgebildet

#### Sonstige methodische Hinweise (Bei Einschränkung der o. g. Kriterien)

- für den Adaptationsprozess der ASCO-LL fehlt die systematische Suche und Auswahl von Quelleitlinien, eine Bewertung mit AGREE liegt vor: „The Working Group considered the guideline to be of high quality because the rigour of development domain, which assesses the methodological quality of the guideline, was well above 50.%.“

### **PEBC RECOMMENDATIONS with CLINICAL QUESTIONS (extracted from ASCO recommendations [with PEBC modifications in italics])**

#### Empfehlung A5 (Empfehlungsgrad: "recommended")

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

### 3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

---

#### National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [23].

Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer (TA406)

- 1.1 Crizotinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer in adults. The drug is recommended only if the company provides it with the discount agreed in the patient access scheme.

---

#### National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [22].

Ceritinib for untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer (TA500)

- 1.1 Ceritinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for untreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small-cell lung cancer in adults, only if the company provides it with the discount agreed in the patient access scheme.

#### Why the committee made this recommendation

Most people with untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer are offered crizotinib. Chemotherapy may be offered if the person's ALK mutation status isn't known, and therefore is not a relevant comparator for ceritinib. There are no trials directly comparing ceritinib with crizotinib; the clinical trial compares ceritinib with chemotherapy.

Because the clinical trial has not finished, it is unable to show how much ceritinib prolongs life compared with chemotherapy. But it shows that ceritinib is more effective than chemotherapy at increasing the length of time people live without their disease progressing. An indirect comparison suggests that ceritinib is more effective than crizotinib. Clinical experts support using ceritinib instead of crizotinib.

The most plausible cost-effectiveness estimate for ceritinib compared with crizotinib is around what NICE normally considers acceptable. Therefore ceritinib can be recommended as an option for adults with untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer.

---

#### National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [21].

Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer (TA536)

- 1.1 Alectinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for untreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) in adults. It is recommended only if the company provides alectinib according to the commercial arrangement.

#### Why the committee made this recommendation

People with untreated ALK-positive advanced NSCLC are usually offered crizotinib.

The main evidence for alectinib comes from an ongoing clinical trial. This suggests that alectinib is more effective than crizotinib in delaying disease progression, including in the central nervous

system. There is not enough evidence to tell how long alectinib prolongs life compared with crizotinib.

There is uncertainty about how treatments after disease progression affect people's quality and length of life. But using the most plausible assumptions and with the commercial arrangement, the cost-effectiveness estimates for alectinib compared with crizotinib are within the range NICE normally considers acceptable. Therefore, alectinib is recommended for untreated advanced ALK-positive NSCLC.

---

**National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [26].**

Nivolumab for previously treated non-squamous non-small-cell lung cancer (TA484)

1.1 Nivolumab is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for treating locally advanced or metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer in adults after chemotherapy, only if:

- their tumours are PD-L1 positive and
- nivolumab is stopped at 2 years of uninterrupted treatment, or earlier in the event of disease progression, and
- the conditions in the managed access agreement are followed.

1.2 This recommendation is not intended to affect treatment with nivolumab that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside this recommendation may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

---

**National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [25].**

Lung cancer (non-small cell) - nintedanib (TA347)

1.1 Nintedanib in combination with docetaxel is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating locally advanced, metastatic or locally recurrent non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology that has progressed after first-line chemotherapy, only if the company provides nintedanib with the discount agreed in the patient access scheme.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 4 of 12, April 2019)  
am 12.04.2019

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
2	((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions*):ti,ab,kw
4	(advanced OR metastat* OR metastas* OR recurren* OR relaps*):ti,ab,kw
5	{AND #2, #3, #4}
6	nsclc*:ti,ab,kw
7	{OR #1, #5, #6}
8	#7 with Cochrane Library publication date from Apr 2014 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 12.04.2019

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]
2	((non[tiab]) AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab] AND cell[tiab] AND lung[tiab]
3	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab]
4	(#2 AND #3) OR #1
5	(#4) AND (((advanced[tiab]) OR metastat*[tiab]) OR metastas*[tiab]) OR recurren*[tiab] or relaps*[tiab])
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw])) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw] AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR

#	Suchfrage
	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 ("2014/04/01"[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 12.04.2019

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]
2	Lung Neoplasms/*therapy/drug therapy
3	Medical Oncology/methods/*standards
4	((((non[tiab]) AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
5	(((((tumor[Tiab]) OR tumors[Tiab]) OR tumour*[Tiab]) OR carcinoma*[Tiab]) OR adenocarcinoma*[Tiab]) OR neoplasm*[Tiab]) OR sarcoma*[Tiab]) OR cancer*[Tiab]
6	lung[ti] AND #5
7	(#4 AND #5) OR #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	((#9) AND ("2014/04/01"[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. **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: 12.04.2019]. (Evidence-Based Series; Band 7-10, Vers. 3). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077>.
2. **Fan J, Xia Z, Zhang X, Chen Y, Qian R, Liu S, et al.** The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2018;11:1105-1115.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); letzte Änderung in Kraft getreten am 07.12.2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-471/AM-RL-VI-Off-label-2017-12-07.pdf>.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom) vom 21. Juni 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3368/2018-06-21\\_AM-RL-XII\\_Alectinib\\_D-326\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3368/2018-06-21_AM-RL-XII_Alectinib_D-326_BAnz.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Durvalumab vom 01. April 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3744/2019-04-04\\_AM-RL-XII\\_Durvalumab\\_D-402.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3744/2019-04-04_AM-RL-XII_Durvalumab_D-402.pdf).
6. **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 1. Februar 2018 - Ceritinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-304/2018-02-01\\_Geltende-Fassung\\_Ceritinib\\_nAWG\\_D-296.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-304/2018-02-01_Geltende-Fassung_Ceritinib_nAWG_D-296.pdf).
7. **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 1. September 2016 - Ramucirumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-222/2016-09-01\\_Geltende-Fassung\\_Ramucirumab\\_nAWG\\_D-217.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-222/2016-09-01_Geltende-Fassung_Ramucirumab_nAWG_D-217.pdf)
8. **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. Dezember 2016 - Crizotinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-248/2016-12-15\\_Geltende-Fassung\\_Crizotinib\\_A-Bfr\\_D-240.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-248/2016-12-15_Geltende-Fassung_Crizotinib_A-Bfr_D-240.pdf)
9. **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 16. Juni 2016 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv, Erstlinie) [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-209/2016-06-16\\_Geltende-Fassung\\_Crizotinib\\_nAWG\\_D-205.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-209/2016-06-16_Geltende-Fassung_Crizotinib_nAWG_D-205.pdf)

10. **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 16. März 2017 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv) [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-262/2017-03-16\\_Geltende-Fassung\\_Crizotinib\\_nAWG\\_D-261.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-262/2017-03-16_Geltende-Fassung_Crizotinib_nAWG_D-261.pdf)
11. **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 18. Juni 2015 - Nintedanib [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-155/2015-06-18\\_Geltende-Fassung\\_Nintedanib\\_D-147.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-155/2015-06-18_Geltende-Fassung_Nintedanib_D-147.pdf)
12. **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 20. Oktober 2016 - Nivolumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-232/2016-10-20\\_Geltende-Fassung\\_Nivolumab\\_nAWG\\_D-231.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-232/2016-10-20_Geltende-Fassung_Nivolumab_nAWG_D-231.pdf).
13. **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.
14. **Kassem L, Shohdy KS, Lasheen S, Abdel-Rahman O, Ali A, Abdel-Malek RR.** Safety issues with the ALK inhibitors in the treatment of NSCLC: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;134:56-64.
15. **Lee YC, Hsieh CC, Lee YL, Li CY.** Which should be used first for alk-positive non-small-cell lung cancer: chemotherapy or targeted therapy? A meta-analysis of five randomized trials. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(2).
16. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. S3-Leitlinie; Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernr. 020-007. Berlin (GER): 2018. [Zugriff: 12.04.2019]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>.
17. **Li J, Yuan Z, Wang Q, Fan W, Zhang G.** Meta-analysis of overall incidence and risk of ALK inhibitors-induced liver toxicities in advanced non-small-cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(1):e13726.
18. **Liu B, Yuan M, Sun Y, Cheng Z, Zhang Z, Hou S, et al.** Incidence and risk of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(10):9480-9488.
19. **Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, et al.** Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015;33(30):3488-3515.
20. **National Cancer Control Programme Guideline Development Group (GDG).** Diagnosis, staging and treatment of patients with Lung Cancer [online]. 01.11.2017. Dublin (IRE): Department of Health; 2017. [Zugriff: 12.04.2019]. (National Clinical Guideline; Band 16). URL: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/lung-cancer/nccp-lung-guideline-full.pdf>.

21. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 13.05.2019]. (NICE technology appraisal guidance; Band 536). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta536#>
22. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ceritinib for untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 13.05.2019]. (NICE technology appraisal guidance; Band 500). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta500#>
23. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 13.05.2019]. (NICE technology appraisal guidance; Band 406). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta406#>
24. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. 03.2019. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 12.04.2019]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>
25. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 13.05.2019]. (NICE technology appraisal guidance; Band 347). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta347/resources/nintedanib-for-previously-treated-locally-advanced-metastatic-or-locally-recurrent-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82602612880837>
26. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Nivolumab for previously treated non-squamous non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 13.05.2019]. (NICE technology appraisal guidance; Band 484). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta484#>
27. **Petrelli F, Lazzari C, Ardito R, Borgonovo K, Bulotta A, Conti B, et al.** Efficacy of ALK inhibitors on NSCLC brain metastases: A systematic review and pooled analysis of 21 studies. PLoS One 2018;13(7):e0201425.
28. **Zhao X, Feng Z, Wang G, Pang H, Wang M.** Ceritinib Alone for Crizotinib-naive Versus Crizotinib-pretreated for Management of Anaplastic Lymphoma Kinase-rearrangement Non-Small-cell Lung Cancer: A Systematic Review. Clin Lung Cancer 2018;19(6):e945-e956.