

Tremelimumab und Durvalumab (NSCLC)

2. Addendum zum Projekt A23-29 | A23-31

A decorative horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. A dark blue segment in the middle contains the word 'ADDENDUM' in white, uppercase letters.

ADDENDUM

Projekt: G23-20

Version: 1.0

Stand: 31.08.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1627

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tremelimumab und Durvalumab (NSCLC) – 2. Addendum zum Projekt A23-29 | A23-31

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

09.08.2023

Interne Projektnummer

G23-20

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Judith Kratel
- Anja Schwalm

Schlagwörter

Durvalumab, Tremelimumab, Karzinom – nichtkleinzelliges Lungen-, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Durvalumab, Tremelimumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	2
2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU.....	2
2.2 Zusammenfassung.....	7
3 Literatur	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	8

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	3

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene
METex14	Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RET	Rearranged During Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	C-ros Oncogene 1

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.08.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-29 | A23-31 (Tremelimumab und Durvalumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Tremelimumab ist in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) ohne sensibilisierende epidermale-Wachstumsfaktor-rezeptor(EGFR)-Mutationen oder anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positive Mutationen [2,3].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Patientinnen und Patienten mit einer Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression ≥ 50 % (Fragestellung 1) und
- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % (Fragestellung 2).

Auf Basis von Angaben des G-BA wird u. a. davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B [BRAF], Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene [KRAS] G12C, Exon 14 des Mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens [METex14], Rearranged During Transfection [RET] oder C-ros Oncogene 1 [ROS1] gerichtet) in Betracht kommt.

Auf dieses Anwendungsgebiet bezieht sich das vorliegende Addendum.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Tremelimumab und Durvalumab wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 24.07.2023 [4] ergänzende Ausführungen zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [1].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU zusätzlich vorgelegten Berechnungen und Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Im Dossier des pU sind Angaben zur Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen sowie zur Anzahl der Patientinnen und Patienten innerhalb der Fragestellungen 1 und 2 enthalten.

Die Patientengruppe mit einem metastasierten NSCLC operationalisiert der pU als Patientinnen und Patienten im Stadium IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control, 8.Auflage [5].

Insgesamt schätzt der pU im Dossier eine Anzahl von 12 954 bis 14 844 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Das Vorgehen ist in der Dossierbewertung (Projekt A23-29 | A23-31) [1] beschrieben.

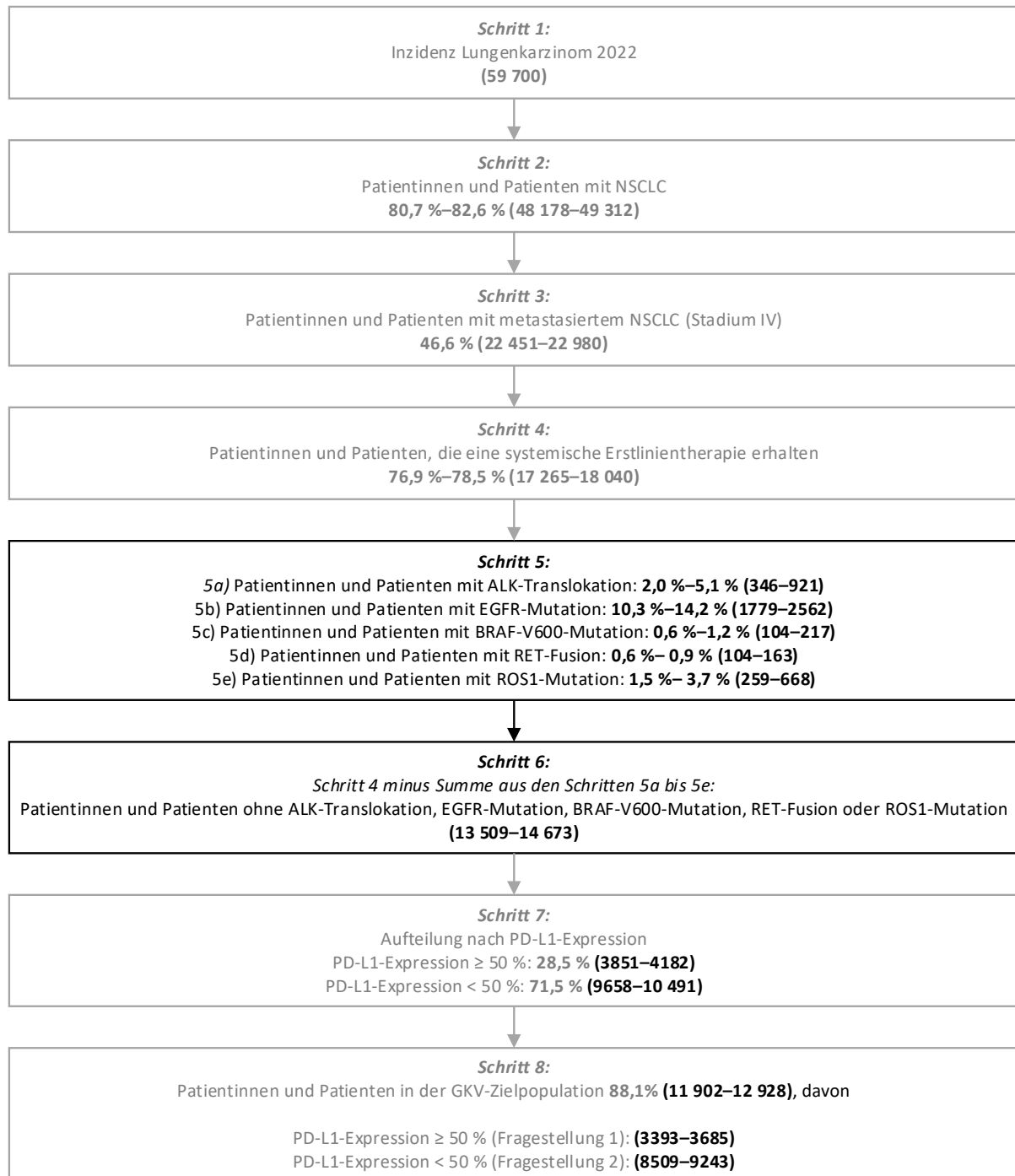
In der Dossierbewertung (Projekt A23-29 | A23-31) [1] werden die Angaben zur GKV-Zielpopulation als Unterschätzung bewertet. Maßgeblich hierfür ist, dass der pU Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren, vernachlässigt. Des Weiteren wird in der Dossierbewertung für die Anteilswerte zu ALK-Translokation und EGFR-Mutation auf aktuellere Publikationen aus früheren Verfahren verwiesen. Zudem wird in der Dossierbewertung darauf hingewiesen, dass gemäß G-BA für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. In der Herleitung des pU im Dossier wird diese Operationalisierung der Zielpopulation nicht berücksichtigt.

2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU

Im Rahmen seiner Stellungnahme liefert der pU eine Neuberechnung für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation, um die in der Dossierbewertung als kritisch angemerkt Aspekte in Teilen zu berücksichtigen [4].

Beschreibung des neuen Vorgehens

Das neue Vorgehen des pU aus dem Stellungnahmeverfahren [4] wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt. Das Vorgehen entspricht dabei weitestgehend der Herleitung der Zielpopulation aus dem Dossier zu Tremelimumab und Durvalumab [6,7]. Eine Änderung hat der pU für Rechenschritte 5 und 6 vorgenommen, die er im Rahmen seiner Herleitung angepasst hat.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche

Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1;

pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Nachfolgend werden ausschließlich die neuen Angaben in den Rechenschritten 5 und 6 aus der Stellungnahme des pU [4] beschrieben. Eine detaillierte Beschreibung der Rechenschritte 1 bis 4 sowie Rechenschritte 7 und 8 ist der entsprechenden Dossierbewertung zu entnehmen [1].

Schritt 5a: Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation

Mit Verweis auf die Tragenden Gründe zu den Verfahren zu Cemiplimab [8] und Atezolizumab [9] sowie auf eine Publikation mit Daten des deutschen CRISP-Registers aus dem Jahr 2021 [10] setzt der pU eine Spanne von 2,0 % – 5,1 % für Patientinnen und Patienten mit ALK-positiven Tumoren an. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 4 berechnet er eine Anzahl von 346 bis 921 Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation.

Schritt 5b: Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutationen setzt der pU die Anteilsspanne von 10,3 % bis 14,2 % an und verweist ebenfalls auf die Tragenden Gründe der Verfahren zu Cemiplimab [8] und Atezolizumab [9] sowie auf die bereits genannte Publikation mit Daten des deutschen CRISP-Registers [10]. Er berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 1779 bis 2562 Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation.

Schritt 5c: Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation

Der pU setzt für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation eine Spanne von 0,6 % bis 1,2 % an und zieht dafür die Tragenden Gründe des Verfahrens zu Dabrafenib heran [11]. Der Spanne liegen zum einen eine Übersichtsarbeit von Caparica et al. aus dem Jahr 2016 [12] und eine Studie aus Frankreich zugrunde, in der u. a. molekulare Veränderungen bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC erhoben wurden [13]. Daraus lässt sich eine Spanne von 1 % bis 2 % für Patientinnen und Patienten mit BRAF-Mutation ableiten. Unter Verwendung eines Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation an allen mit einer BRAF-Mutation von 58,9 % [14,15], lässt sich die genannte Spanne von 0,6 bis 1,2 % herleiten.

Insgesamt berechnet der pU so im Rahmen seiner Stellungnahme eine Anzahl von 104 bis 217 Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation.

Schritt 5d: Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion setzt der pU eine Spanne in Höhe von 0,6 % bis 0,9 % an und verweist auf die Tragenden Gründe des Verfahrens zu Selpercatinib [16]. Der Spanne liegen in der Untergrenze eine Auswertung u. a. zum Vorliegen von Mutationen bei 3000 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC einer deutschen Universitätsklinik von Volckmar et al. 2019 [17] und in der Obergrenze eine nicht öffentliche Auswertung des CRISP-Registers der Jahre 2015 bis 2020 zugrunde. Laut pU

ergeben sich unter Verwendung der genannten Anteilswerte 104 bis 163 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion.

Schritt 5e: Patientinnen und Patienten mit ROS1-Mutation

Der pU weist für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit ROS1-Mutation eine Spanne von 1,5 % bis 3,7 % aus und greift auf die Tragenden Gründe des Verfahrens zu Cemiplimab [8] zurück. Der Spanne liegt das Konfidenzintervall einer Metaanalyse von Yang et al. 2018 [18] zugrunde. Der pU berechnet auf dieser Grundlage 259 bis 668 Patientinnen und Patienten mit ROS1-Mutation.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten ohne ALK-Translokation, EGFR-Mutation, BRAF-V600-Mutation, RET-Fusion oder ROS1-Mutation

Anschließend berechnet der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne ALK-Translokation, EGFR-Mutation, BRAF-V600-Mutation, RET-Fusion oder ROS1-Mutation, indem er die Summe der Untergrenzen der Schritte 5a bis 5e von der in Schritt 4 ermittelten Untergrenze und die Summe der Obergrenzen der Schritte 5a bis 5e von der Obergrenze aus Schritt 4 subtrahiert. Auf diese Weise berechnet er eine Anzahl von 13 509 bis 14 673 Patientinnen und Patienten.

Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 88,1 % [1] berechnet der pU eine Anzahl von 11 902 bis 12 928 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, davon 3393 bis 3685 (28,5 %) mit PD-L1 \geq 50 % und 8509 bis 9243 (71,5 %) mit PD-L1 < 50 %.

Bewertung

In seiner Neuberechnung berücksichtigt der pU die in der Dossierbewertung [1] genannten Kritikpunkte im Hinblick auf die Anteile der Patientinnen und Patienten für die keine molekular stratifizierte Therapie infrage kommt. Das neue Vorgehen ist rechnerisch nachvollziehbar. Es ist darauf hinzuweisen, dass detailliert ausschließlich auf Aspekte der angepassten Rechenschritte 5a bis 5e und 6 eingegangen wird, die der pU in seiner Neuberechnung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens [4] eingereicht hat. Für die Rechenschritte 1 bis 4 sowie 7 und 8 bleiben die in der Dossierbewertung zu Tremelimumab und Durvalumab [1] genannten Hinweise weiterhin bestehen. Die Auswirkungen der angepassten Rechenschritte auf die Bewertung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation erfolgt im Abschnitt Gesamtbewertung.

Schritt 5a und 5b: Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation und EGFR-Mutation

Der pU setzt Anteilsspannen für Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation (2,0 % bis 5,1 %) und EGFR-Mutation (10,3 % bis 14,2 %) auf Basis einer aktuellen Publikation mit Daten

des deutschen CRISP-Registers [10] und aktuellen Verfahren aus dem Jahr 2022 [8,9] an. Dies ist nachvollziehbar.

Schritt 5c: Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation

Der pU setzt eine Anteilsspanne von 0,6 % bis 1,2 % für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation an, die ursprünglich dem Verfahren zu Dabrafenib und Trametinib aus dem Jahr 2017 entstammt [19,20]. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich nachvollziehbar. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass abweichend von der zugrunde liegenden Spanne von 1 % bis 2 % für Patientinnen und Patienten mit BRAF-Mutation, in den darin aufgeführten Studien [14,15] höhere Anteilswerte zu entnehmen sind (3,5 % bis 4,1 %). In dem ebenfalls darin zitierten systematischen Review von Chen et al. aus dem Jahr 2014 [21], in dem 10 internationale Studien zum Anteil der BRAF-Mutationen bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC einbezogen wurden, ermitteln die Autoren eine mittlere Rate von 3 %.

Schritt 5d: Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion

Der pU setzt eine Anteilsspanne (0,6 % bis 0,9 %) an, die ursprünglich dem Verfahren zu Selpercatinib aus dem Jahr 2021 [22] entstammt. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich nachvollziehbar. Der zugehörigen Dossierbewertung ist zu entnehmen, dass die Anteilswerte jedoch nur eingeschränkt auf den vorherigen Rechenschritt (Patientinnen und Patienten mit NSCLC im jeweiligen Stadium) übertragbar sind [22].

Schritt 5e: Patientinnen und Patienten mit ROS1-Mutation

Die vom pU angesetzte Spanne entstammt ursprünglich dem Verfahren zu Entrectinib aus dem Jahr 2020 [23]. In der zugehörigen Dossierbewertung wurde beschrieben, dass sich diese in einer nachvollziehbaren Größenordnung befindet [23].

Gesamtbewertung

Die neu vorgelegte Spanne beinhaltet zum einen aktualisierte Anteilswerte für die Rechenschritte 5a sowie 5b. Zum anderen berücksichtigt der pU in seiner Operationalisierung der Zielpopulation nun auch, dass davon auszugehen ist, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation, RET-Fusion und ROS1-Mutation zieht der pU in seiner neuen Herleitung deshalb zusätzlich von der Zielpopulation ab. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar. Die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation und RET-Fusion sind dabei mit Unsicherheit behaftet.

Die in der Dossierbewertung [1] beschriebene Unterschätzung, die maßgeblich auf die vernachlässigte Progression zurückzuführen ist, und weitere Kritikpunkte der Rechenschritte 3, 4 und 7 bleiben weiterhin bestehen.

Insgesamt ist die neu berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (11 902 bis 12 928 Patientinnen und Patienten) durch die Vernachlässigung derjenigen, die im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren, weiterhin unterschätzt. Auf Basis der neuen Herleitung des pU im Stellungnahmeverfahren (für die Schritte 1, 2 und 5 bis 8) und unter Berücksichtigung einer eigenen Berechnung für die Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren (Schritt 3) sowie einer Obergrenze von 100 % für diejenigen, für die eine Erstlinie infrage kommt (Schritt 4), ergeben sich 16 325 bis 24 659 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Fragestellung 1: 4653 bis 7028, Fragestellung 2: 11 672 bis 17 631).

2.2 Zusammenfassung

Die folgende Tabelle 1 zeigt die zusammenfassende Bewertung zur vom pU geschätzten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-29 | A23-31 [1] und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen; Erstlinientherapie ^b , davon	11 902–12 928	Die vom pU vorgenommenen Anpassungen der Rechenschritte 5 und 6 sind nachvollziehbar. Insgesamt ist jedoch die vom pU neu berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation durch die Vernachlässigung derjenigen, die im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren, weiterhin unterschätzt. Auf Basis der neuen Herleitung des pU im Stellungnahmeverfahren und ergänzender eigener Berechnung (siehe Abschnitt Gesamtbewertung), ergeben sich 16 325 bis 24 659 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Fragestellung 1: 4653 bis 7028, Fragestellung 2: 11 672 bis 17 631).
	mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (Fragestellung 1)	3393–3685	
	mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ (Fragestellung 2)	8509–9243	
<p>a. Angabe aus der Stellungnahme des pU</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA u. a. davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>			

Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tremelimumab und Durvalumab (NSCLC); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-29-und-a23-31_tremelimumab-und-durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. AstraZeneca. Fachinformation Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Februar. 2023.
3. AstraZeneca. Fachinformation IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Januar. 2023.
4. Astra Zeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1592: Tremelimumab und Durvalumab (NSCLC); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/942/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation".
5. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2016; 11(1): 39-51. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
6. AstraZeneca. Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 20.07.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/942/#dossier>.
7. AstraZeneca. Durvalumab (IMFINZI); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 26.07.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/937/>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie) [online]. 2022 [Zugriff: 16.08.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/721/#beschluesse>.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression = 50 %, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie) [online]. 2022 [Zugriff: 16.08.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/849/#beschluesse>.
10. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer* 2021; 152: 174-184. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.012>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. 2017 [Zugriff: 21.08.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/289/#beschluesse>.
12. Caparica R, De Castro G Jr, Gil-Bazo I et al. BRAF mutations in non-small cell lung cancer: has finally Janus opened the door? *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 101: 32-39. <https://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.02.012>.
13. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 2016; 387(10026): 1415-1426. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00004-0](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00004-0).
14. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011; 29(26): 3574-3579. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2011.35.9638>.
15. Cardarella S, Ogino A, Nishino M et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19(16): 4532-4540. <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-13-0657>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie) [online]. 2022 [Zugriff: 21.08.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/846/#beschluesse>.

17. Volckmar AL, Leichsenring J, Kirchner M et al. Combined targeted DNA and RNA sequencing of advanced NSCLC in routine molecular diagnostics: Analysis of the first 3,000 Heidelberg cases. *Int J Cancer* 2019; (145): 649-661. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.32133>.
18. Yang J, Pyo JS, Kang G. Clinicopathological significance and diagnostic approach of ROS1 rearrangement in non-small cell lung cancer: a meta-analysis: ROS1 in non-small cell lung cancer. *Int J Biol Markers* 2018: 1724600818772194. <https://dx.doi.org/10.1177/1724600818772194>.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dabrafenib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 11.08.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/A17-17_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trametinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 11.08.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/A17-16_Trametinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
21. Chen D, Zhang LQ, Huang JF et al. BRAF mutations in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(6): e101354. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0101354>.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selpercatinib (RET-Fusions-positives NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.06.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-27_selpercatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Entrectinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-75_entrectinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.