



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2023-B-273-z Trastuzumab deruxtecan

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

Trastuzumab-Deruxtecan
[zur Behandlung des metastasierten NSCLC nach Vortherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

nicht angezeigt

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

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

- Afatinib: Beschluss vom 20.10.2016
- Atezolizumab: Beschluss vom 16.03.2018
- Nintedanib: Beschluss vom 18.06.2015
- Nivolumab: Beschlüsse vom 04.02.2016 und 20.10.2016
- Pembrolizumab: Beschluss vom 02.02.2017
- Ramucirumab: Beschluss vom 01.09.2016

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

Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab- Deruxtecan L01FD04 Enhertu	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen.
Chemotherapien:	
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	<ul style="list-style-type: none"> TAXOTERE ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt.
Etoposid L01CB01 Riboposid	Kombinationstherapie folgender Malignome: <ul style="list-style-type: none"> Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %)
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasieren Tumoren.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Mitomycin L01DC03 Generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: - Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom.
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Paclitaxel L01CD01 Generisch	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und / oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.
Pemetrexed L01BA04 Generisch	<ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie. • 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. • Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.
Vindesin L01CA03 Eldesine	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 Generisch	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).
Proteinkinase-Inhibitoren:	
Afatinib L01EB03 Giotrif	GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platinbasierter Chemotherapie fortschreitet

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> • Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, non-small cell lung cancer) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.
Capmatinib L01EX17 Tabrecta	Tabrecta als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping (Exon-14-Skipping mit mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen) führen, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und / oder Platinbasierter Chemotherapie benötigen.
Erlotinib L01EB02 generisch	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) <ul style="list-style-type: none"> • Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Bei Patienten mit Tumoren ohne aktivierende EGFR-Mutationen ist Tarceva angezeigt, wenn andere Therapieoptionen als ungeeignet erachtet werden.
Nintedanib L01EX09 Vargatef	Vargatef wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie
Antikörper:	
Atezolizumab L01FF05 Tecentriq	<ul style="list-style-type: none"> • Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC sollten vor der Therapie mit Tecentriq zudem auch bereits entsprechende zielgerichtete Therapien erhalten haben.
Nivolumab L01FF01 Opdivo	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) <ul style="list-style-type: none"> • OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.
Pembrolizumab L01FF02 KEYTRUDA	<ul style="list-style-type: none"> • KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ramucirumab
L01FG02
Cyramza

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

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-111 (Trastuzumab Deruxtecan)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 17. Mai 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	21
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	59
Referenzen	62

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CR	complete response
DCR	disease control rate
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
ICI	Immune-Checkpoint Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI/CI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten rat sarcoma oncogene Mutation
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	non-small cell lung cancer
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall Survival
PD	progressive disease
PD-1	anti-programmed cell death receptor 1
PD-L1	antiprogrammed cell death ligand
PFS	Progression Free Survival
PR	partial response
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SD	stable disease
SCC	Squamous cell carcinoma
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren
TPS	Tumor Proportion Score
TRAE	Treatment related adverse event
TTP	Time to Progression

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Personen mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC), deren Tumore eine aktivierende HER2 (ERBB2) Mutation aufweisen und die nach einer vorherigen systemischen Behandlung eine systemische Therapie benötigen.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen und zu Personen die andere als HER2 Mutationen aufweisen, sind nicht in den systematischen Reviews, sondern über die Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

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

Die Erstrecherche wurde am 03.06.2021 durchgeführt, die folgenden am 13.06.2022 und 18.11.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 3.555 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Nachträglich wurde die aktualisierten Leitlinien von Singh et al. von April 2023 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 13 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Xu Z et al., 2019 [13].

Nivolumab provides improved effectiveness and safety compared with docetaxel as a second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

Identifying a better second-line therapeutic regimen for patients with advanced NSCLC, we conducted a meta-analysis to compare the anti-tumor efficacy and adverse effects (AEs) between nivolumab and docetaxel.

Methodik

Population:

- Patients with stage III/IV NSCLC

Intervention:

- Nivolumab

Komparator:

- Docetaxel

Endpunkte:

- OS, PFS, objective response rate (ORR), complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), progressive disease (PD), disease control rate (DCR) and AEs.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Ovid MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, ScienceDirect, Ovid MEDLINE, and Google Scholar from their inception to 5 June 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six studies (four RCTs and two retrospective studies) with 949 patients

Charakteristika der Population/Studien:

TABLE 1 Characteristics of included studies

Study	Country	Treatment arms	Treatment line	Previous treatment	Patients (n)	Median age (y)	ECOG status	Follow-up duration, (mo)	Pathology	Stage	Design	
2015	Borghaei ⁹	USA	Nivolumab, 3 mg/kg, q2w	2 or 3	Platinum-based chemotherapy	292	61	0 or 1	13.2	Squamous NSCLC	IIIb,IV	RCT
			Docetaxel, 75 mg/m ² , q3w			290	64					
2015	Brahmer ¹⁰	USA	Nivolumab, 3 mg/kg, q2w	2	Platinum-based chemotherapy or TKI	135	62	0 or 1	11	Nonsquamous NSCLC	IIIb,IV	RCT
			Docetaxel, 75 mg/m ² , q3w			137	64					
2017	Hom ¹¹	USA	Nivolumab, 3 mg/kg, q2w	2 or 3	Platinum-based chemotherapy or TKI	427	61	0 or 1	24.2	NSCLC	IIIb,IV	RCT
			Docetaxel, 75 mg/m ² , q3w			427	64					
2018	Vokes ¹²	USA	Nivolumab, 3 mg/kg, q2w	2 or 3	Platinum-based chemotherapy or TKI	427	61	0 or 1	40.3	NSCLC	IIIb,IV	RCT
			Docetaxel, 75 mg/m ² , q3w			427	64					
2017	Pablo ¹⁴	Spain	Nivolumab, 3 mg/kg, q2w	2	Platinum-based chemotherapy	14	65.5	0 or 1(11), ≥2(3)	3.9	NSCLC	III, IV	RS
			Docetaxel, 75 mg/m ² , q3w			19	64.6	0 or 1(10), ≥2(9)				
2018	Russo ¹⁵	Italy	Nivolumab, 3 mg/kg, q2w	2 or 3	Platinum-based chemotherapy	28	69	N/A	N/A	NSCLC	III, IV	RS
			Docetaxel, 75 mg/m ² , q3w			34	68					

Qualität der Studien:

- According to the Cochrane Risk of Bias Tool, all the included studies were of high quality

Studienergebnisse:

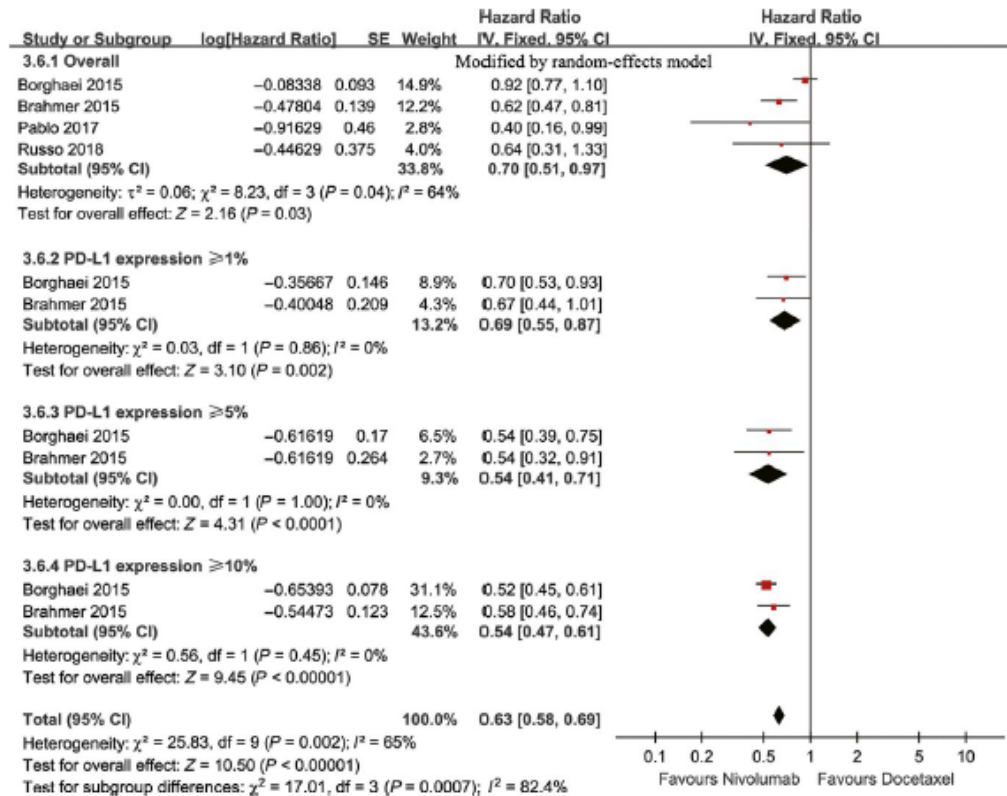


FIGURE 2 Forest plots of HR of PFS associated with nivolumab vs docetaxel (including subgroup analysis according to PD-L1 expression)

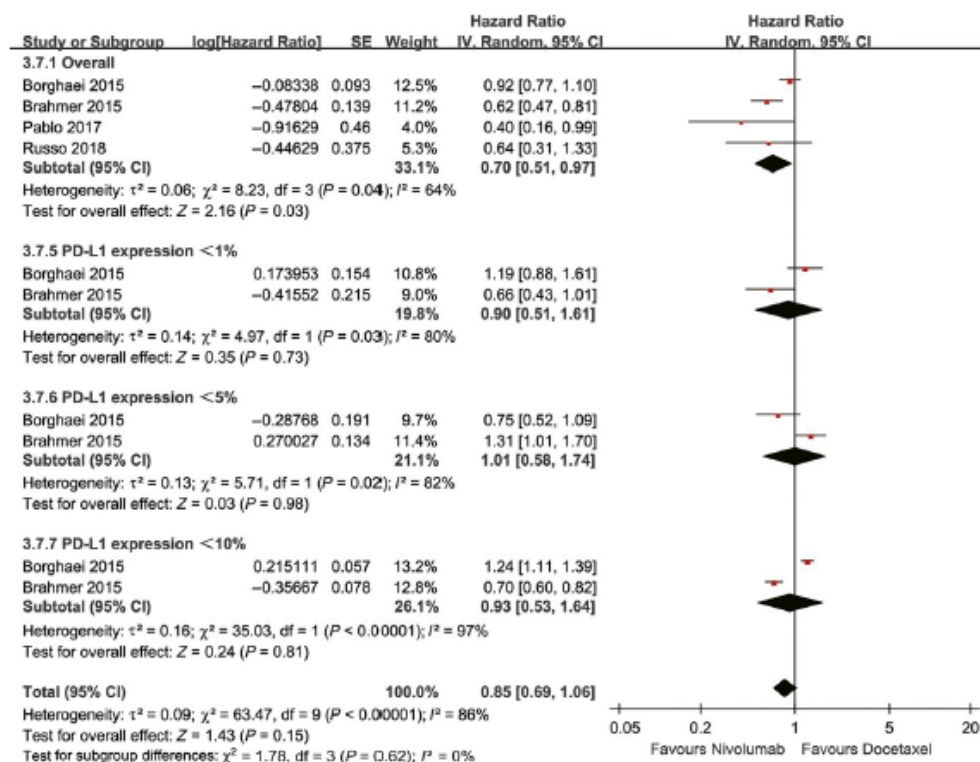


FIGURE 3 Forest plots of HR of OS associated with nivolumab vs docetaxel (including subgroup analysis according to PD-L1 expression)

- Nivolumab showed better efficacy in terms of the PFS (hazard ratios [HR]: 0.70, P = 0.03), OS (HR: 0.70, P < 0.00001), objective response rate (ORR) (risk ratios [RR]: 1.73, P = 0.0008), total AEs (RR: 0.77, P = 0.006), and grade 3-5 AEs (RR: 0.18, P < 0.00001) than docetaxel.
- Subgroup analysis suggested that the anti-tumor efficacy of nivolumab was superior for squamous NSCLC than for nonsquamous NSCLC in terms of both PFS and OS, and no changes in these endpoints were found among the groups with different ECOG statuses, histological features, and study designs. The anti-tumor efficacy of nivolumab for NSCLC in terms of both PFS and OS was positively correlated with the level of PD-L1 expression.
- In the nivolumab treatment arm, the 10 most-reported AEs were fatigue (15.7%), nausea (10.8%), decreased appetite (10.3%), asthenia (9.8%), diarrhea (7.5%), rash (7.5%), arthralgia (5.4%), vomiting (4.4%), constipation (3.5%), and pyrexia (3.3%).

Fazit der Autoren

Our results suggested that nivolumab is a better choice than docetaxel-based chemotherapy for advanced NSCLC due to its improved anti-tumor efficacy (PFS, OS, and ORR) and decreased toxicity. The anti-tumor efficacy of nivolumab for NSCLC in terms of both PFS and OS showed a positive correlation with the level of PD-L1 expression. However, due to the inherent limitations of the study, more largescale and high-quality RCTs are needed to support this conclusion. Moreover, the use of a drug combination for lung cancer is also a promising research direction and deserves attention.

Wu FZ et al., 2019 [10].

The efficacy and safety of erlotinib compared with chemotherapy in previously treated NSCLC: A meta-analysis

Fragestellung

The current study was aim to investigate the efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in pre-treated patients with advanced NSCLC

Methodik

Population:

- Patients clinically diagnosed with advanced-stage NSCLC after failure of previous chemotherapy

Intervention:

- Erlotinib

Komparator:

- Chemotherapy (Pemetrexed/ Docetaxel/ Afatinib/ S-1)

Endpunkte:

- Efficacy (survival, tumor response) and toxicity (incidence of severe adverse effects (SAEs))

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane library up to June, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- The risk of bias based on Cochrane handbook for Systematic Reviews by Cochrane Collaboration. Study quality was justified using Jadad scale by two investigators separately

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs were included in this analysis

Charakteristika der Population/Studien:

Author	Year	Country	Control group	No. of patients		Median age	
				Erlotinib	control	Erlotinib	control
Fiala Onderj	2016	Czech	Pemetrexed	88	49	65	61
Li Ning	2014	China	Pemetrexed	61	62	54.3	55.1
Athanasios Karampeazis	2013	Greece	Pemetrexed	166	166	65	66
Dae Ho Lee	2013	China	Pemetrexed	82	80	53.9	55.9
Kawaguchi	2014	Japan	Docetaxel	150	151	68	67
Garassino	2013	Italy	Docetaxel	109	110	66	67
Solange Peters	2017	Switzerland	Docetaxel	38	42	66.3	69.7
Gregorc	2014	Italy	Pemetrexed + Docetaxel	134	129	65	65
Ciuleanu	2012	Romania	Pemetrexed + Docetaxel	203	221	59	59
Soria J-C	2015	USA	Afatinib	397	398	64	65
Yasuyuki Ikezawa	2017	Japan	S-1	19	18	65	64

Qualität der Studien:

- All included studies in this study were based on moderate to high quality evidence

Studienergebnisse:

- The group of erlotinib did not achieved benefit in progression-free survival (OR = 0.61, 95% CI = 0.33–1.12, P = 0.11), overall survival (OR = 0.98, 95% CI = 0.84–1.15, P = 0.81) as well with the objective response rate (OR = 0.77, 95%CI = 0.36–1.63, P = 0.49), respectively.
- In the results of subgroup analysis among the patients with EGFR wild-type, there is also no significant differences in overall survival with erlotinib (OR = 0.90, 95%CI = 0.78–1.04, P = 0.15) and progression-free survival (OR = 0.33, 95%CI = 0.09–1.18, P = 0.09).
- The most common treatment-related adverse events in the erlotinib group is rash (OR = 5.79, 95%CI = 2.12–15.77, P = 0.0006), and neutropenia (OR = 0.02, 95%CI = 0.01–0.10, P ≤ 0.00001) is more found in the control group. In addition, fatigue (P = 0.09) and diarrhea (P = 0.52), the difference between the two groups had no statistical significance.

Fazit der Autoren

There was no significant difference noted with regard to efficacy and safety between erlotinib vs. chemotherapy as the later-line therapy for previously treated patients with NSCLC, even with subgroup patients who have wild-type EGFR tumors. While, erlotinib might increase the risk of rash, and decrease the risk of neutropenia, compared with the chemotherapy. Further research is needed to develop a database of all EGFR mutations and their individual impact on the differing treatments

Tartarone A et al., 2019 [9].

Anti-PD-1 versus anti-PD-L1 therapy in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis.

Fragestellung

The aim of this meta-analysis is an indirect comparison between anti-PD-1 and anti-PD-L1 inhibitors in terms of efficacy and tolerability in pretreated patients with advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- Patients with NSCLC who progress after a first-line therapy

Intervention:

- Immune checkpoint agent (anti-PD-1 or anti-PD-L1)

Komparator:

- Docetaxel

Endpunkte:

- OS, PFS, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase and Web of Sciences up to 30 September 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven studies were included in the analysis (a total of 4664 patients)
- All the studies were Phase III (6/7) or Phase II RCTs (1/7)

Charakteristika der Population:

Table 1. Main characteristics of the included studies.

Clinical trials	Experimental arm	Control arm	Primary end points	Number of patients (experimental/docetaxel)	Patient selection based on PD-L1 status	Ref.
Javelin	Avelumab	Docetaxel	OS	396/396	No	[12]
OAK	Atezolizumab	Docetaxel	OS	425/425	No	[7]
POPLAR	Atezolizumab	Docetaxel	OS	144/143	No	[11]
CheckMate 017	Nivolumab	Docetaxel	OS	135/137	No	[4]
CheckMate 057	Nivolumab	Docetaxel	OS	292/290	No	[5]
KEYNOTE 010	Pembrolizumab	Docetaxel	OS, PFS	345; 346/343	TPS \geq 1%	[6]
CheckMate 078	Nivolumab	Docetaxel	OS	338/166	No	[25]

OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival; TPS: Tumor proportion score.

Qualität der Studien:

- The median Jadad score was five, confirming a high level of quality

Studienergebnisse:

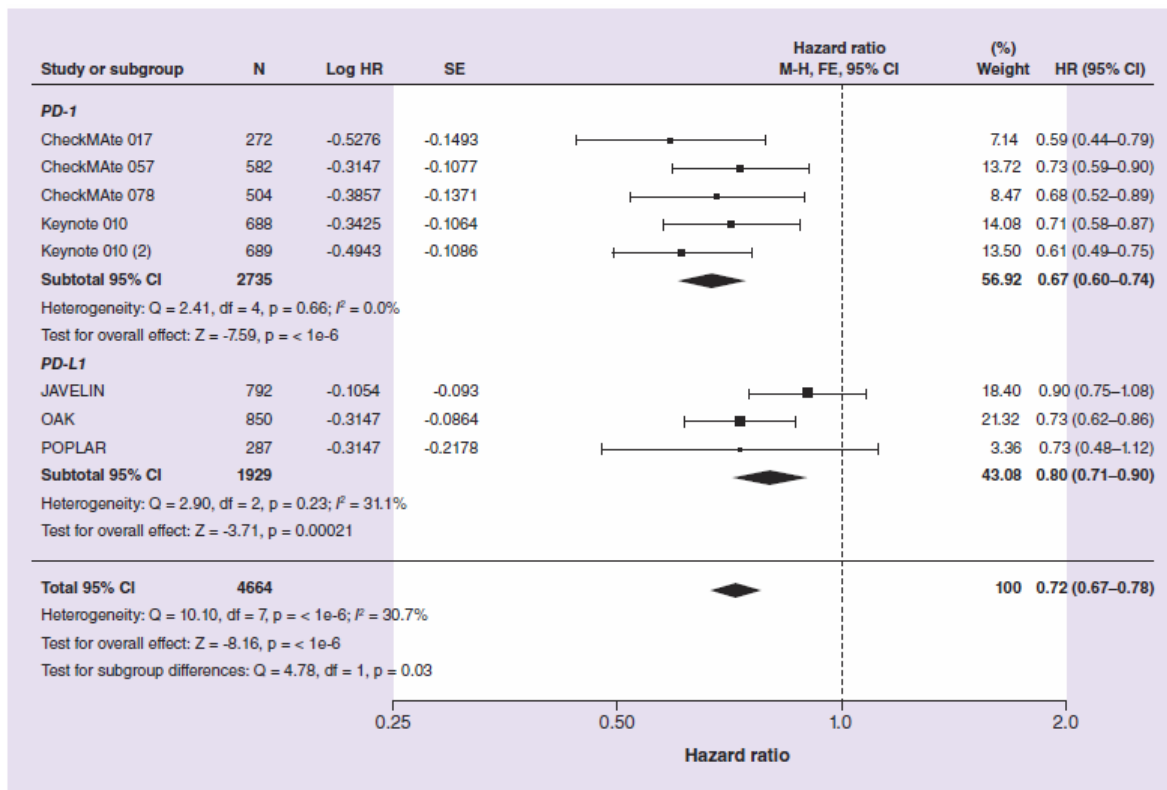


Figure 2. Forest plots of hazard ratios for overall survival comparing anti PD-1 and anti PD-L1 to docetaxel in all the collected non-small-cell lung cancer trials.
HR: Hazard ratio; SE: Standard error.

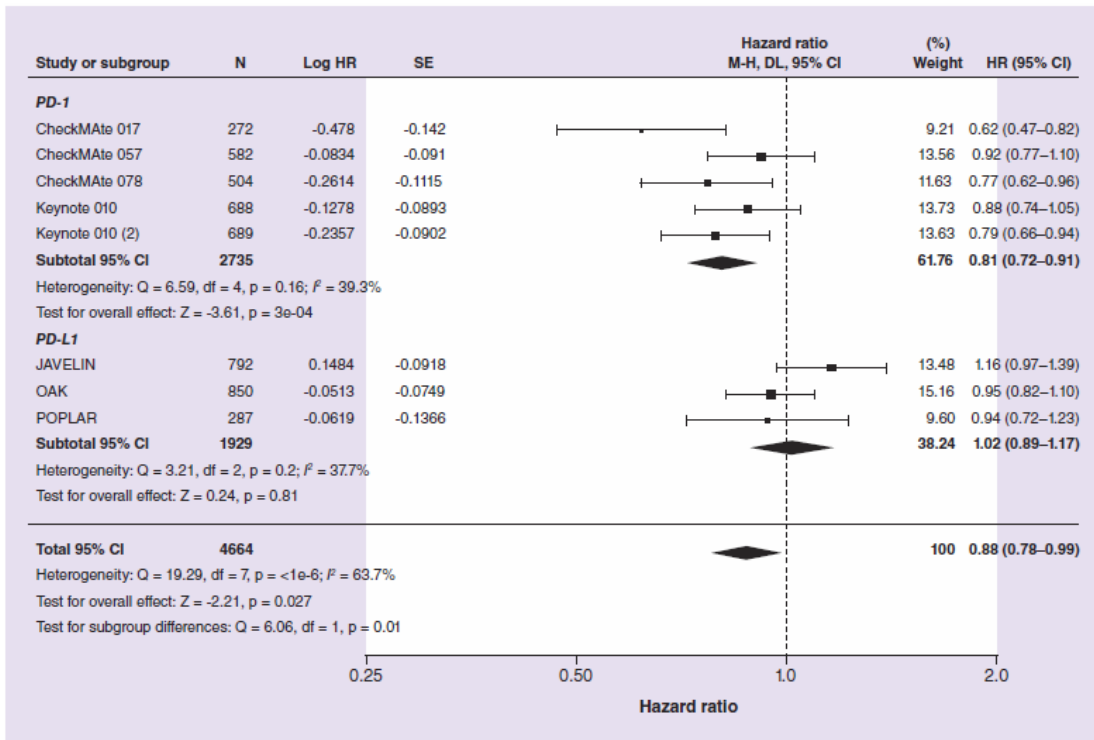


Figure 3. Forest plots of hazard ratios for progression free survival comparing anti PD-1 and anti PD-L1 to docetaxel in all the collected non-small-cell lung cancer trials.
HR: Hazard ratio; SE: Standard error.

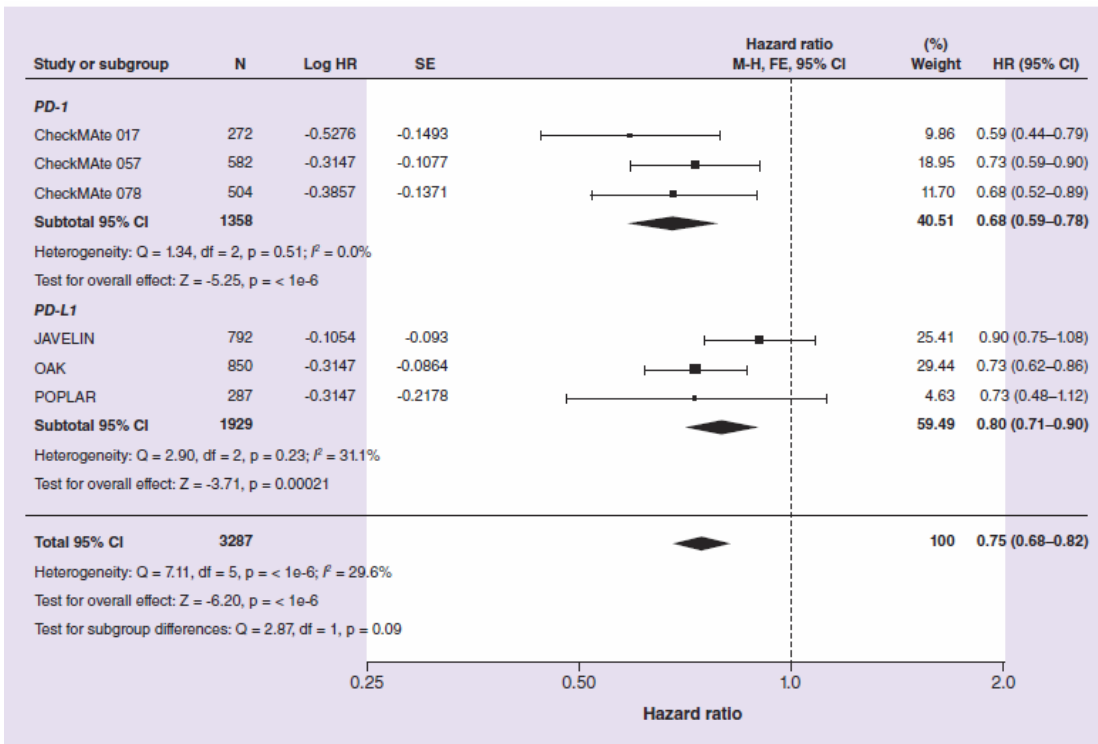


Figure 4. Forest plots of hazard ratios for overall survival comparing anti PD-1 and anti PD-L1 to docetaxel in NSCLC in all trials but without the KEY010 trial that enrolled only PD-L1-positive patients.
HR: Hazard ratio; SE: Standard error.

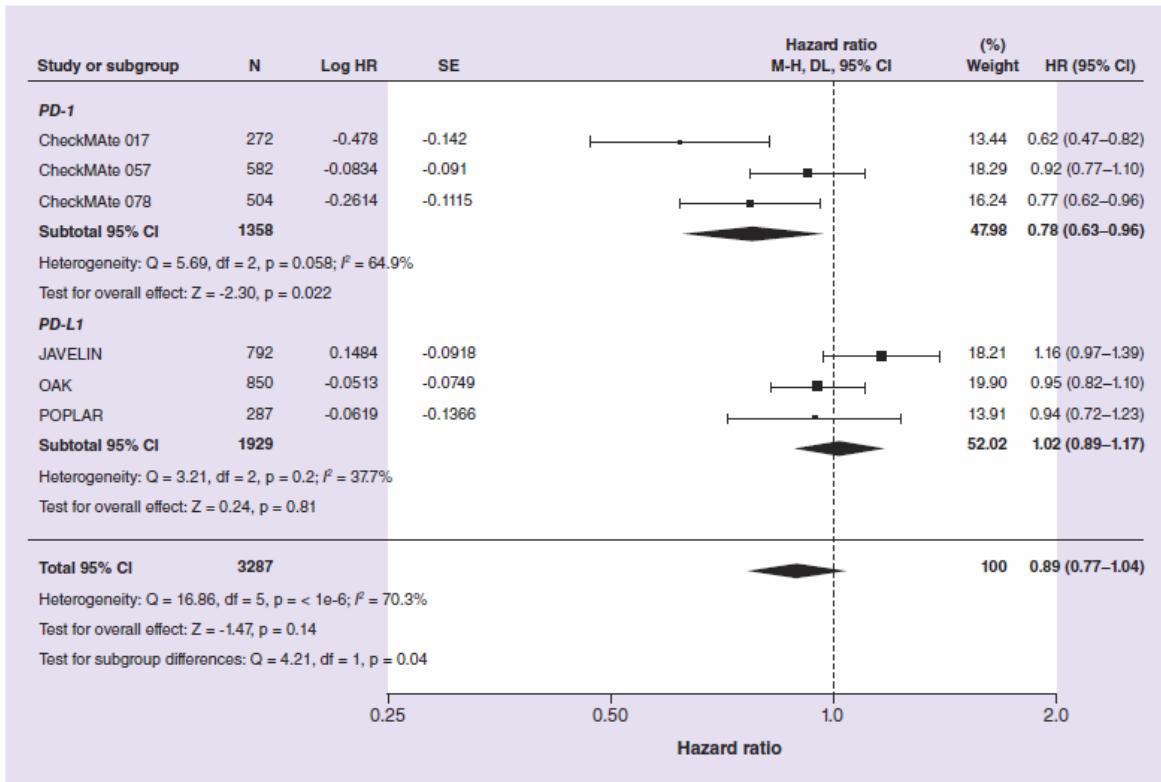


Figure 5. Forest plots of hazard ratios for progression free survival comparing anti PD-1 and anti PD-L1 to docetaxel in non-small-cell lung cancer in all trials but without the KEY010 trial that enrolled only PD-L1-positive patients.
HR: Hazard ratio; SE: Standard error.

- Considering the overall survival ICIs showed very robust efficacy over docetaxel, while in terms of progression-free survival the therapy with ICIs is slightly favored
- Anti-PD-1 gives a more significant benefit than anti-PD-L1; however, excluding the KEYNOTE 010 trial that enrolled only PD-L1-positive patients, the subgroup difference remains only in terms of progression-free survival

Anmerkung/Fazit der Autoren

The advent in clinical practice of ICIs determined a major breakthrough in the battle against solid tumors, including NSCLC. At present, in view of the results obtained in large Phase III studies, two anti-PD-1 (nivolumab and pembrolizumab) and one anti-PD-L1 (atezolizumab) can be used interchangeably in pretreated NSCLC patients. Considering that so far, no published trials have compared anti-PD-1 to anti-PD-L1 therapies, some differences between these agents could emerge from the analysis of the data available in the literature. Our meta-analysis, based on seven studies including more than 4000 patients, as well as confirming the superiority in terms of efficacy and tolerability of ICIs versus docetaxel, would indicate a slight benefit from anti-PD-1 than from anti-PD-L1 inhibitors, always keeping in mind the possible biases of this indirect comparison.

Wu S et al., 2021 [12].

Comparison between the first-line and second-line immunotherapy drugs in the progression-free survival and overall survival in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

The meta-analysis compares different clinical effects of them by overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) because it is important to detect the best time of immunotherapy for NSCLC patients.

Methodik

Population:

- NSCLC patients

Intervention/Komparator:

- First- and second-line immunotherapy drugs

Endpunkte:

- PFS und OS

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Library, Embase, PubMed and Web of science up to November 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Ten RCTs were included

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the randomized controlled trials selected

Study name	Trial design	Experimental drug	Treatment line	Phase	No. of patients	No. of patients (using experimental drug)	Primary endpoint	Secondary endpoints	Study period	NCT number	Year	Reference
Reck M 2016 (KEYNOTE-024)	Pembrolizumab vs. chemotherapy	Pembrolizumab	First line	III	305	154	PFS	OS, ORR, safety	From September 2014 to May 2016	NCT02142738	2016	(29)
Tony S K Mok 2019 (KEYNOTE-042)	Pembrolizumab vs. Chemotherapy	Pembrolizumab	First line	III	1,274	637	OS	OS, PFS	From December 2014 to March 2017	NCT02220894	2019	(19)
Herbst RS 2016 (KEYNOTE-010)	Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Pembrolizumab 10 mg/kg vs. docetaxel	Pembrolizumab	Second line	II/III	1,034	691	OS, PFS	Safety, DOR	From August 2013 to September 2015	NCT01905657	2016	(30)
Hui R 2017 (KEYNOTE-001)	Pembrolizumab	Pembrolizumab	First line	Ib	101	101	ORR	DOR, PFS, OS	From March 2013 to September 2015	NCT01295827	2017	(31)
Fehrenbacher L 2016 (POPLAR)	Atezolizumab vs. docetaxel	Atezolizumab	Second line	II	287	144	OS	ORR, PFS	From August 2013 to May 2015	NCT01903993	2016	(32)
Rittmeyer A 2017 (OAK)	Atezolizumab vs. docetaxel	Atezolizumab	Second line	III	1,225	425	OS	PFS, safety, DOR	From March 2014 to April 2015	NCT02008227	2017	(33)
Vokes EE 2018 (CheckMate 017 and CheckMate 057)	Nivolumab vs. docetaxel	Nivolumab	Second line	III	874	427	OS	ORR, PFS	From October 2012 to June 2017; from November 2012 to June 2017	NCT01642004; NCT01673867	2018	(23,25,26)
Carbone DP 2017 (CheckMate 026)	Nivolumab vs. docetaxel	Nivolumab	First line	III	541	271	PFS	PFS, OS	From March 2014 to August 2016	NCT02041533	2017	(18)
Antonia SJ 2018 (PACIFIC)	Durvalumab vs. placebo	Durvalumab	Second line	III	713	476	PFS, OS	ORR, DOR	From May 2014 to March 2018	NCT02125461	2018	(34)

ORR, objective response rate; DOR, duration of response.

Qualität der Studien:

Table 3 Outcomes of the randomized controlled trials selected

Study	A*	B*	C*	D*	E*	F*	Total
Hui R 2017 (KEYNOTE-001)	Y*	Y*	-	Y*	-	Y*	4
Herbst RS 2016 (KEYNOTE-010)	Y*	Y*	-	-	Y*	Y*	4
Reck M 2016 (KEYNOTE-024)	Y*	Y*	Y*	-	Y*	Y*	5
Tony S K Mok 2019 (KEYNOTE-042)	Y*	-	Y*	Y*	Y*	Y*	5
Carbone DP 2017 (CheckMate 026)	Y*	Y*	Y*	-	-	-	3
Vokes EE 2018 (CheckMate 017 and CheckMate 057)	Y*	Y*	-	Y*	Y*	Y*	5
Fehrenbacher L 2016 (POPLAR)	Y*	Y*	-	-	Y*	-	3
Rittmeyer A 2017 (OAK)	Y*	-	Y*	-	Y*	Y*	4
Antonia SJ 2018 (PACIFIC)	Y*	-	Y*	-	-	Y*	3

The outcomes of KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, KEYNOTE-010, KEYNOTE-001, POPLAR, OAK, CheckMate 017/CheckMate 057, CheckMate 026 and PACIFIC clinical trials based on Cochrane Handbook. A*: sequence generation; B*: allocation concealment; C*: blinding; D*: incomplete outcome data; E*: no selective outcome reporting; F*: other sources of bias; Y*: low risk.

Studienergebnisse:

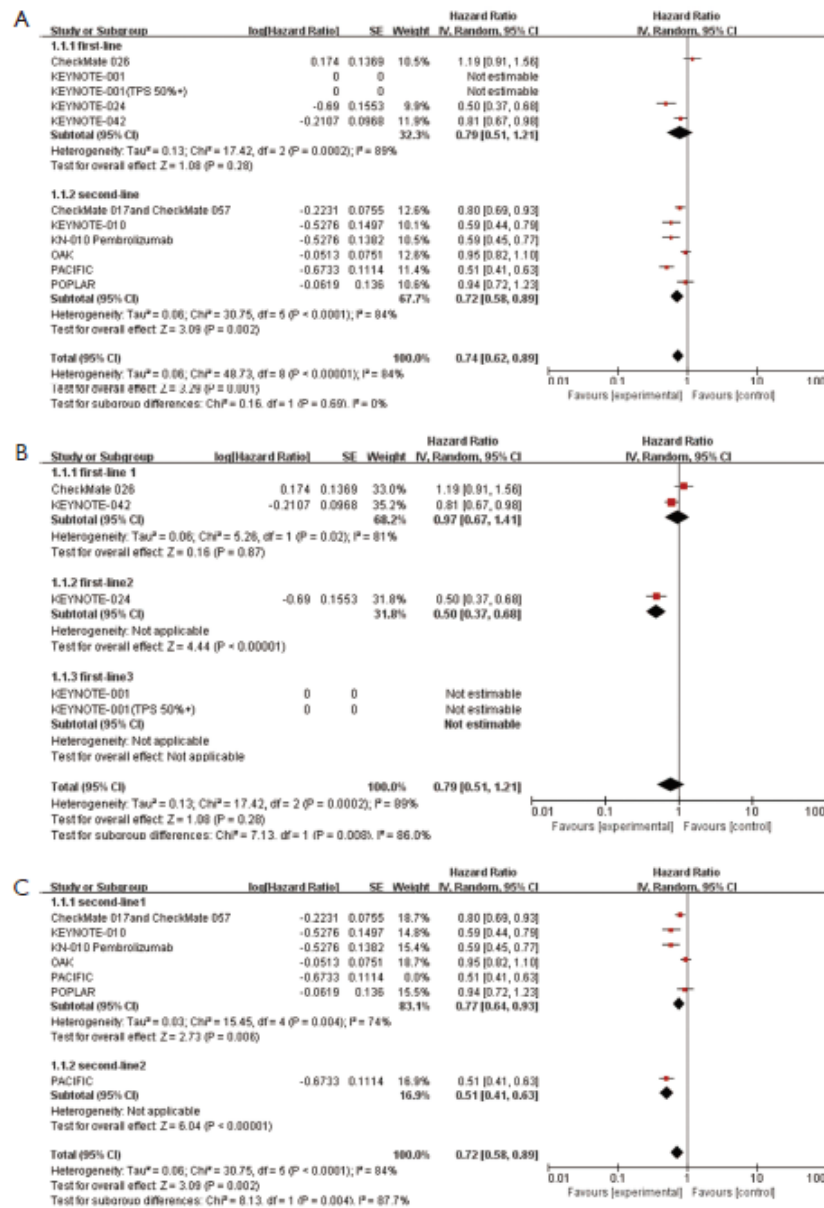


Figure 2 Forest plots for progression-free survival. (A) The comparison of progression-free survival in first-line and second-line single immunotherapy drug treatment (fixed effects model); (B) the comparison of hazard ratio in first-line and second-line single immunotherapy drug treatment (random effects model); (C) subgroup analysis.

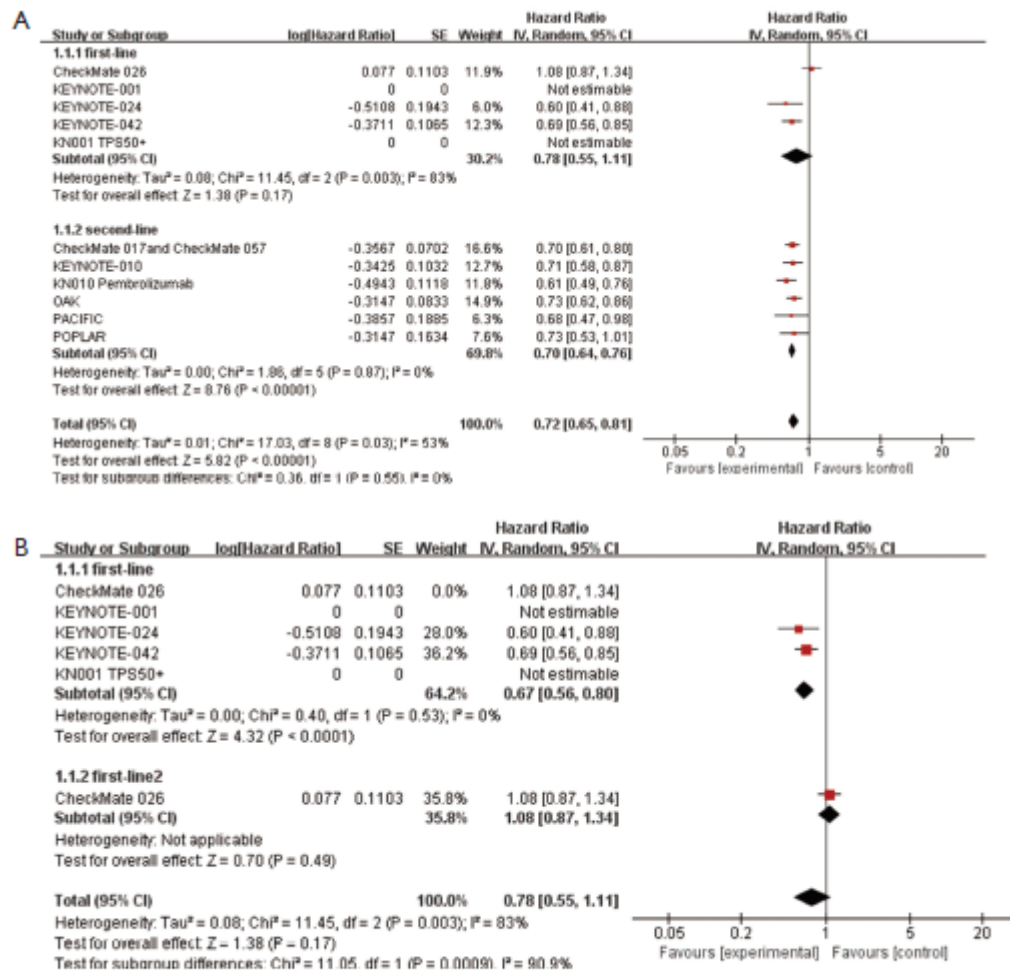


Figure 3 Forest plots for overall survival. (A) The comparison of overall survival in first-line and second-line single immunotherapy drug treatment (fixed effects model); (B) Subgroup analysis.

- The pooled results indicated that first-line and second-line single immunotherapy drug treatment seems to have a tiny difference in PFS, with HR 0.79, 95% confidence interval (CI): 0.51–1.21, I² CI: 0.62–0.89, I²=89% in first-line single immunotherapy drug treatment and HR 0.74, 95% =84% in second-line single immunotherapy drug treatment.
- When it comes to OS, first-line immunotherapy drug treatment still has better effects than the second-line. In first-line single immunotherapy drug treatment, HR 0.78, 95% CI: 0.55–1.11, I² CI: 0.64–0.76, I² =83%, but in second-line, HR 0.70, 95% =53%.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In sum, our meta-analysis still has deficiencies, but it is still the first one trying to make a comparison between the results of first-line and second-line single immunotherapy drug treatment in NSCLC and give us some suggestion for the time of immunotherapy in NSCLC.

Wu LG et al., 2021 [11].

The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors versus chemotherapy in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis.

Fragestellung

To assess the effectiveness and safety of programmed death-1 (PD-1)/PD ligand 1 (PD-L1) inhibitors versus chemotherapy as second-line or late-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) via a systematic review of published randomized controlled trials (RCTs).

Methodik

Population:

- Patients with advanced NSCLC that was diagnosed via pathology or other imaging modalities, with no limitations of age, nationality, sex or race

Intervention:

- PD-1 or PD-L1 inhibitor alone (durvalumab, nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab or avelumab) irrespective of dosage and duration

Komparator:

- Chemotherapy (docetaxel) alone regardless of dosage and duration

Endpunkte:

- OS, PFS and ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane Library databases from inception to March 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs (4122 patients)

Charakteristika der Population:

Table 1
Characteristics of the included randomized controlled trial.

Study	Year	Trial phase	Line of treatment	Clinical stage	Experimental drugs	Assay developer	Observation	Randomization stratified by pathology	Randomization stratified by PD-L1 expression
Rittmeyer et al ^[20]	2017	III	2nd or later	IIIB or IV	Atezolizumab vs docetaxel	DN, Zhou	OS PFS ORR	YES	YES
Brahmer et al ^[16]	2015	III	2nd or later	IIIB or IV	Nivolumab vs docetaxel	JZ, Ma	OS PFS ORR	NO	YES
Borghaei et al ^[15]	2015	III	2nd or later	IIIB or IV	Nivolumab vs docetaxel	LGJ, Wu	OS PFS ORR	NO	NO
Barlesi et al ^[14]	2018	III	2nd or later	IIIB or IV	Avelumab vs docetaxel	JZ, Ma	OS PFS ORR	YES	YES
Herbst et al ^[8]	2016	II/III	2nd or later	IIIB or IV	Pembrolizumab vs docetaxel	LGJ, Wu	OS PFS ORR	YES	YES
Hida et al ^[19]	2018	III	2nd or later	NR	Atezolizumab vs docetaxel	LGJ, Wu	OS PFS ORR	NO	YES
Wu et al ^[21]	2019	III	2nd or later	IIIB or IV	Nivolumab vs docetaxel	DN, Zhou	OS PFS ORR	YES	YES
Fehrenbacher et al ^[17]	2016	II	2nd or later	NR	Atezolizumab vs docetaxel	DN, Zhou	OS PFS ORR	YES	YES

NR = not reported, ORR = objective response rate, OS = overall survival, PFS = progression-free survival.

Qualität der Studien:

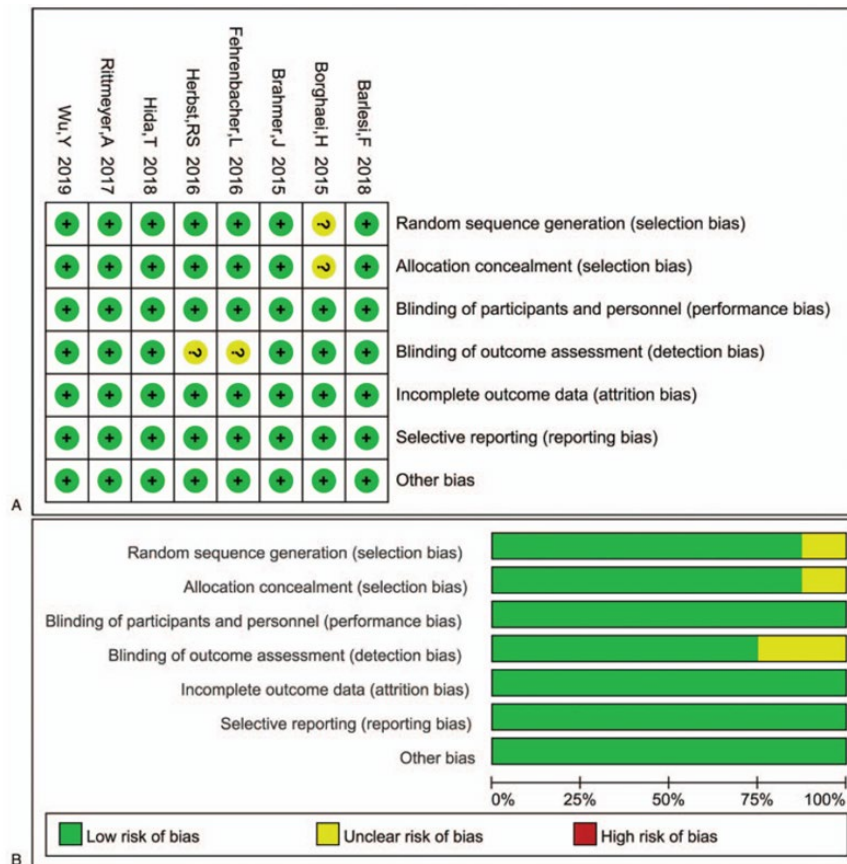


Figure 1. The risk of bias of included studies. A: Risk of bias summary. B: Risk of bias graph.

Studienergebnisse:

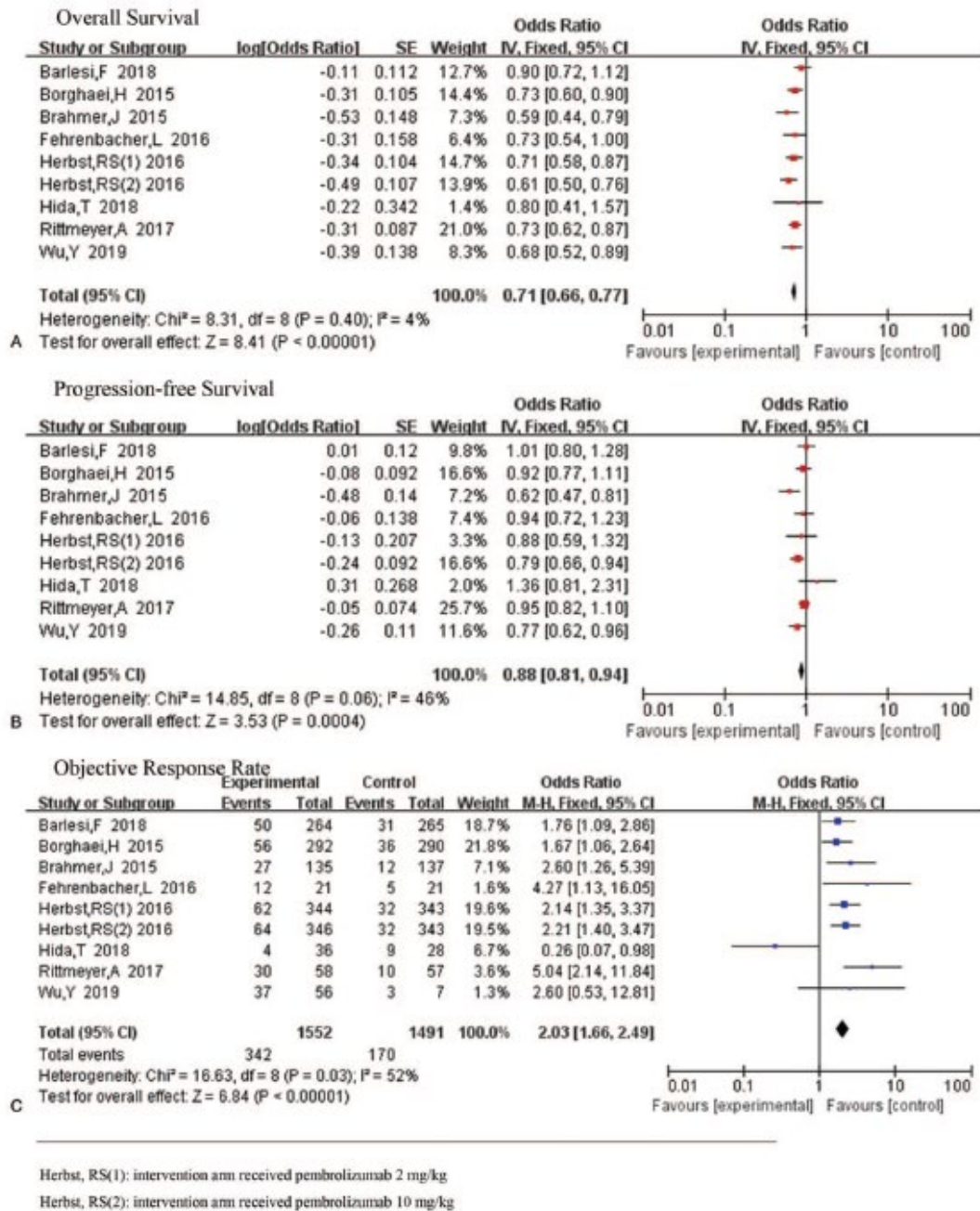


Figure 3. Hazard ratio of overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and objective response rate (ORR) for patients in intervention group compared with that in the control group. The effects of therapy were calculated using a fixed-effects model in A and using a random-effects model in B and C.

- The meta-analysis showed that PD-1/PD-L1 inhibitors could significantly improve overall survival (hazards ratio [HR] 0.71, 95% confidence interval [CI] 0.66–0.77, $P < .001$), progression free survival (HR 0.88, 95%CI 0.81–0.94, $P = .01$) and objective response rate (HR 2.03, 95% CI 1.66–2.49, $P < .001$) compared with chemotherapy drugs.
- The incidence of side effects of any grade (HR 0.34, 95% CI 0.29–0.39, $P < .001$) or grades 3 to 5 (HR 0.15, 95%CI 0.10–0.23, $P < .001$) consistently showed that PD-1/PD-L1 inhibitors were safer than chemotherapy.

- Subgroup analysis based on tumor proportion score or pathology classification revealed that PD-1/PD-L1 inhibitors significantly improved overall survival compared with chemotherapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

As a second-line or late-line treatment, PD-1/PD-L1 inhibitors are safer and more effective than chemotherapy in patients with advanced NSCLC

Methodische Anmerkung: A visual inspection of the Begg funnel plot showed some asymmetry. All 8 trials were at the left side of the line (OR=1), indicating that there may be publication bias.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie Leitlinie, 2022 [2], [1].

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

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version 2.0 – November 2022

Zielsetzung/Fragestellung

- Unterstützung von Ärzten, betroffenen Patienten und Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom bei medizinischen Entscheidungen durch evidenzbasierte und formal konsentiertere Empfehlungen
- Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen
- flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Versorgung des Lungenkarzinoms
- Optimierung der Diagnosekette und der stadiengerechten Therapie sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv bzw. bei einer Metastasierung

Durch die Umsetzung dieser Ziele soll mittel- und langfristig die Mortalität der Patienten mit Lungenkarzinomen gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update - Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2019-2022

- Repräsentatives Gremium zutreffend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Jährliche Überprüfung der Aktualität. Gültig bis max. 2027 bzw. bis zur nächsten Aktualisierung

Recherche/Suchzeitraum:

- von Juni 2016 (Ende Suchzeitraum der Vorgängerversion der Leitlinie) bis Dezember 2021

LoE

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

GoR

- Hinsichtlich der Stärke der aktualisierten Empfehlung (gekennzeichnet mit „2022“) werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (A/B/O), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln. Für die Empfehlungen, die nicht im Rahmen der Aktualisierung bearbeitet wurden (gekennzeichnet mit „2010“) gelten weiterhin die Empfehlungsgraduierung der Version aus 2010. Diese sieht vier Empfehlungsgrade (A/B/C/D) vor

Tabelle 7: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018 und 2022

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

Tabelle 8: Konsensusstärke

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

Empfehlungen

8.6 Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokalthherapie)

8.6.4 Systemtherapie (Zweitlinie) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

8.86	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Kombinations-Chemotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie soll eine Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[1054] , [1055] , [1056] , [1057] , [1058] , [798] , [1059]	
	Starker Konsens	

8.87	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und ohne Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie soll ein PD1- bzw. PD-L1 Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[798]	
	Starker Konsens	

8.88	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ und ECOG 0-2 ohne Kontraindikation, die in der Erstlinie einen Immuncheckpoint-Inhibitor mono erhalten haben, sollte für die Zweitlinie eine platinbasierte Chemotherapie angeboten werden. Therapieoptionen sind: Cis-oder Carboplatin + Taxan oder Gemcitabine oder Vinorelbin.	
	Starker Konsens	

8.89	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit ECOG 2 ohne Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann Atezolizumab oder Nivolumab (unabhängig vom PD-L1 Status oder Pembrolizumab (PD-L1 $\geq 1\%$) in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

8.90	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad 0	<p>Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit/ohne Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und ohne Kontraindikationen gegen einen Angiogenese-Inhibitor sollte eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel +/- Ramucirumab angeboten werden.</p> <p>Eine Drittlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten, mit einer Monotherapie wie Gemcitabine oder Vinorelbine, kann bei gutem ECOG (0-1) angeboten werden</p>	
Level of Evidence 1b	[1059]	
	Konsens	

8.91	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV, die als Zweitlinientherapie eine Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, kann Docetaxel +/- Ramucirumab angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[798] , [1060]	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen

798. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123-35. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028407>
1054. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med*. 2005;353:133-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014883>
1055. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:2095-103. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811675>
1056. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18:2354-2362. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856094>
1057. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, de MF, von PJ, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:1589-1597. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117980>
1058. Soria JC, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:897-907. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26156651>
1059. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24933332>
1060. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1540-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712084>

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

8.92	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom mit ECOG 0-2 ohne Kontraindikationen sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden. Diese richtet sich nach der erfolgten Erstlinientherapie.	
Level of Evidence 1b		
	Starker Konsens	

8.93	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ und ECOG 0-2 ohne Kontraindikationen, die in der Erstlinie Atezolizumab oder Cemiplimab oder Pembrolizumab, erhalten haben, sollte für die Zweitlinie eine platinbasierte Chemotherapie angeboten werden. Therapieoptionen sind: <ul style="list-style-type: none"> • Cis- oder Carboplatin, Pemetrexed, Gemcitabin oder Vinorelbin • Carboplatin, (nab-) Paclitaxel \pm Bevacizumab 	
Level of Evidence 1b		
	Starker Konsens	

8.94	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, die in der Erstlinie eine Immunchemotherapie erhalten haben, sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden. Therapieoptionen sind: <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel \pm Nintedanib oder Ramucirumab • Pemetrexed 	
Level of Evidence 1b		
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen (entsprechend Hintergrundinformationen)

1061. Reck M, Socinski MA, Luft A, Szczesna A, Dediu M, Ramlau R, et al. The Effect of Necitumumab in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin on Tolerability and on Quality of Life: Results from the Phase 3 SQUIRE Trial. *J Thorac Oncol*. 2016;11:808-18. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26980471>
1062. Zinner RG, Obasaju CK, Spigel DR, Weaver RW, Beck JT, Waterhouse DM, et al. PRONOUNCE: randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:134-42. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25371077>
1063. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, Szczesna A, Ciuleanu TE, Dediu M, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:763-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26045340>
1064. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet*. 2009;373:1525-1531. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410716>
1065. Cui J, Cai X, Zhu M, Liu T, Zhao N. The efficacy of bevacizumab compared with other targeted drugs for patients with advanced NSCLC: a meta-analysis from 30 randomized controlled clinical trials. *PLoS One*. 2013;8:e62038. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23614008>
1066. Reck M, Brahmer J, Bennett B, Taylor F, Penrod J, DeRosa M, et al. Evaluation of health-related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057. *Eur J Cancer*. 2018;102:23-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30103096/>
1067. Barlesi F, Garon E, Kim D, Felip E, Han J, Kim J, et al. Health-Related Quality of Life in KEYNOTE-010: a Phase II/III Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced, Programmed Death Ligand 1-Expressing NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2019;14(5):793-801. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30711649/>
1068. Bordonari R, Ciardiello F, von Pawel J, Cortinovis D, Karagiannis T, Ballinger M, et al. Patient-Reported Outcomes in OAK: A Phase III Study of Atezolizumab Versus Docetaxel in Advanced Non-Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(5):441-449.e4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30017645/>
1069. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol*. 2013;31:3004-11
1070. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE, Fischer JR, von der Schulenburg JM, Mezger J, et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24:1254-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26070531>
1071. A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med*. 2013;5:209ra153. URL

8.6.6 Systemtherapie bei Patienten mit aktivierender Mutation des EGF-Rezeptors (ECOG 0-4)

8.6.6.2 Resistenzmechanismen auf Erst-/Zweit-Generations-TKI vs. Drittgenerations-TKI und entsprechende Zweitlinientherapie bei EGFR mutierten Patienten

8.103	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Bei Nachweis einer erworbenen EGFR-TKI-Resistenz durch Akquisition einer EGFR-T790M-Mutation und wenn Osimertinib nicht in der Erstlinie eingesetzt wurde, soll eine Therapie mit Osimertinib angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[1095] , [1110]	
	Starker Konsens	

8.104	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Bei Nachweis von Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden.	
	Starker Konsens	

8.105	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Bei oligoproredienten Fällen sollte eine adäquate Bildgebung und ZNS-MRT erfolgen und die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS Metastasen sollte eine adäquate Bildgebung von ZNS Metastasen in regelmäßigen Abständen, z.B. alle 6 oder 12 Monate auch bei asymptomatischen Patienten erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.106	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Bei fehlendem Nachweis einer erworbenen EGFR-T790M-Mutation und fehlendem Nachweis von weiteren therapierbaren genetischen Alterationen sollte analog zur Erstlinientherapie bei Wildtyp-Patienten vorgegangen werden.	
	Starker Konsens	

8.107	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Als Chemoimmuntherapie kann bei Patienten mit ECOG 0-1 insbesondere eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.108	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Im Falle einer SCLC-Transformation sollte eine Therapie mit Platin-Etoposid erwogen werden.	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen

1095. Janne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:1689-99. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25923549>

1110. Mok TS, Wu Y, Ahn M, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2017;376:629-640

8.6.7 Systemtherapie bei Patienten mit ALK-Translokation (ECOG 0-4)

8.6.7.2 Zweitlinientherapie nach Versagen einer platinbasierten Standardchemotherapie

8.111	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	ALK positiven NSCLC-Patienten mit Progress nach platinbasierter Standardchemotherapie, die in der Erstlinie keinen ALK-Inhibitor erhalten haben, soll ein ALK-Inhibitor analog der empfohlenen Erstlinientherapie angeboten werden. (siehe Kapitel 8.6.7.2)	
Level of Evidence 1b	1137 , 110711 , 11381	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen

1071. A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med.* 2013;5:209ra153. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24174329>

1137. Camidge D, Kim H, Ahn M, Yang J, Han J, Hochmair M, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(31):3592-3603. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32780660/>

1138. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:2385-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23724913>

8.6.7.3 Therapie nach Crizotinib-Versagen

8.112	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	ALK-Inhibitoren der zweiten oder dritten Generation sollen ALK-positiven NSCLC Patienten bei Crizotinib-Versagen angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	11391	
	Starker Konsens	

8.113	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Bei akquirierter ALK-TKI-Resistenz sollte vor Wechsel der Systemtherapie eine Gewebebiopsie und/oder eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

8.114	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden.	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen

1139. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2014;370:1189-97. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670165>

8.6.7.4 Therapie nach Versagen von Zweit- und Drittgenerations-ALK-Inhibitoren

8.115	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden.	
	Starker Konsens	

8.116	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	Bei ALK+ NSCLC Patienten mit Versagen eines Zweitgeneration-TKI (Ceritinib, Alectinib, Brigatinib) soll die Behandlung mit dem Drittgenerations-ALK-Inhibitor Lorlatinib angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	11481	
	Starker Konsens	

8.117	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden.	
	Konsens	

Referenzen der Empfehlungen

1148. Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Lin CC, Soo RA, et al. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2019;37:1370-1379

8.6.7.5 Therapie nach Versagen der zugelassenen ALK-Inhibitoren

8.118	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS Metastasen sollte bei ALK + Tumoren eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten alle 3-9 Monate erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.119	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden.	
	Starker Konsens	

8.120	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Nach Ausschöpfen der molekular zielgerichteten Therapieoptionen sollte analog zur Erstlinientherapie Wildtyp vorgegangen werden. Als Chemotherapie hat Pemetrexed die höchste intrinsische Effektivität bei ALK+ Tumoren. Als Chemoimmuntherapie kann eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab (IMpower150) angeboten werden.	
Level of Evidence 2b		
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen (entsprechend Hintergrundinformationen)

991. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7:387-401. URL: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30084-0)

1025. Lee C, Man J, Lord S, Cooper W, Links M, GebSKI V, et al. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):210-216. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29270615/>

1060. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1540-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712084>

1120. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1627-39. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412456>

1121. Lee C, Man J, Lord S, Links M, GebSKI V, Mok T, et al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta-Analysis. *J Thorac Oncol*. 2017;12(2):403-407. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27765535/>

1122. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2018;378:2288-2301. URL: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>

1138. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:2385-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23724913>

1153. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:255-265

8.6.8 Systemtherapie bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC)

8.6.8.2 Zweitlinientherapie (bei Crizotinib-Versagen)

8.122	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Bei akquirierter ROS1-TKI-Resistenz sollte eine Gewebebiopsie und/oder eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.	
	Konsens	

8.123	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Bei systemischem Progress (mit und ohne ZNS-Metastasen) unter Therapie mit Crizotinib sollte, sofern keine G2032R-Resistenzmutation vorliegt, primär eine Therapie mit Lorlatinib (Cave: Off-Label-Use) angeboten werden. Bei G2032R-Resistenzmutation sollte die Behandlung mit Platin-basierter Chemotherapie angeboten werden. Alternativ kann der Einschluss in eine Studie mit einem Nächstgenerations-ROS1-Inhibitor (z. B. Repotrectinib) oder die Behandlung mit dem Multikinase-Inhibitor Cabozantinib angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.124	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Bei Nachweis von "off-target", ROS1-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell systemisch therapierbar sind (z.B. aktivierende KIT-Mutation), sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungstatus angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.125	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS Metastasen sollte bei ROS1+ Tumoren eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten alle 3-9 Monate erfolgen.	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen (entsprechend Hintergrundinformationen)

1160. Gainor JF, Tseng D, Yoda S, Dagogo-Jack I, Friboulet L, Lin JJ, et al. Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol.* 2017;2017

1161. Cho BC, Drlon AE, Doebele RC, Kim D, Lin JJ, Lee J, et al. Safety and preliminary clinical activity of repotrectinib in patients with advanced ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (TRIDENT-1 study). *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37:9011-9011. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9011

1162. Solomon BJ, Martini JF, Ou SHI, Chiari R, Soo RA, Bearz A, et al. Efficacy of lorlatinib in patients (pts) with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and ROS1 kinase domain mutations. *Annals of Oncology.* 2018;29:viii495. URL: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy292.003>

1163. Shaw A, Solomon B, Chiari R, Riely G, Besse B, Soo R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1691-1701. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31669155/>

1164. Sun T, Niu X, Chakraborty A, Neal J, Wakelee H. Lengthy Progression-Free Survival and Intracranial Activity of Cabozantinib in Patients with Crizotinib and Ceritinib-Resistant ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2019;14(2):e21-e24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30217491/>
1165. Katayama R, Kobayashi Y, Friboulet L, Lockerman E, Koike S, Shaw A, et al. Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion-positive cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(1):166-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25351743/>
1166. Scheffler M, Bos M, Gardizi M, König K, Michels S, Fassunke J, et al. PIK3CA mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): genetic heterogeneity, prognostic impact and incidence of prior malignancies. *Oncotarget.* 2015;6(2):1315-26. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25473901/>
1167. Wiesweg M, Eberhardt W, Reis H, Ting S, Savvidou N, Skiba C, et al. High Prevalence of Concomitant Oncogene Mutations in Prospectively Identified Patients with ROS1-Positive

8.6.11 Systemtherapie bei Patienten mit RET-Fusion

8.129	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener RET-Fusion soll spätestens nach Versagen einer Erstlinientherapie eine Therapie mit einem spezifischen RET-Inhibitor (Selpercatinib oder Pralsetinib) angeboten werden.	
Level of Evidence 3b	[1181] , [1182] , [1139]	
	Starker Konsens	
8.130	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS-Metastasen sollte eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten alle 3-9 Monate erfolgen.	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen

1139. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;370:1189-97. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670165>
1181. Griesinger F, Curigliano G, Thomas M, Subbiah V, Baik C, Tan D, et al. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial. *Ann Oncol.* 2022;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35973665/>
1182. Gainor J, Curigliano G, Kim D, Lee D, Besse B, Baik C, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):959-969. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34118197/>

8.6.12 Systemtherapie bei Patienten mit MET Exon14 skipping Mutation

8.131	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener MET exon 14 skipping Mutation soll spätestens nach Versagen der Erstlinientherapie eine Therapie mit einem MET-Inhibitor (Capmatinib, Tepotinib oder Crizotinib) angeboten werden.	
Level of Evidence 3	I1186I , I1187I	
	Starker Konsens	

8.132	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS-Metastasen sollte eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten alle 3-9 Monate erfolgen.	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen

1186. Paik P, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot A, Garassino M, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with. N Engl J Med. 2020;383(10):931-943. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469185/>

1187. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2020;383:944-957. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002787>

8.6.13 Systemtherapie bei Patienten mit KRAS-G12C-Mutation

8.133	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	NSCLC-Patienten mit einer KRAS-G12C-Mutation soll nach Versagen mindestens einer Systemtherapie eine zielgerichtete Therapie angeboten werden - zugelassen ist derzeit (02/22) Sotorasib.	
Level of Evidence 3	I1190I	
	Starker Konsens	

Referenz der Empfehlung

1190. Skoulidis F, Li B, Dy G, Price T, Falchook G, Wolf J, et al. Sotorasib for Lung Cancers with. N Engl J Med. 2021;384(25):2371-2381. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34096690/>

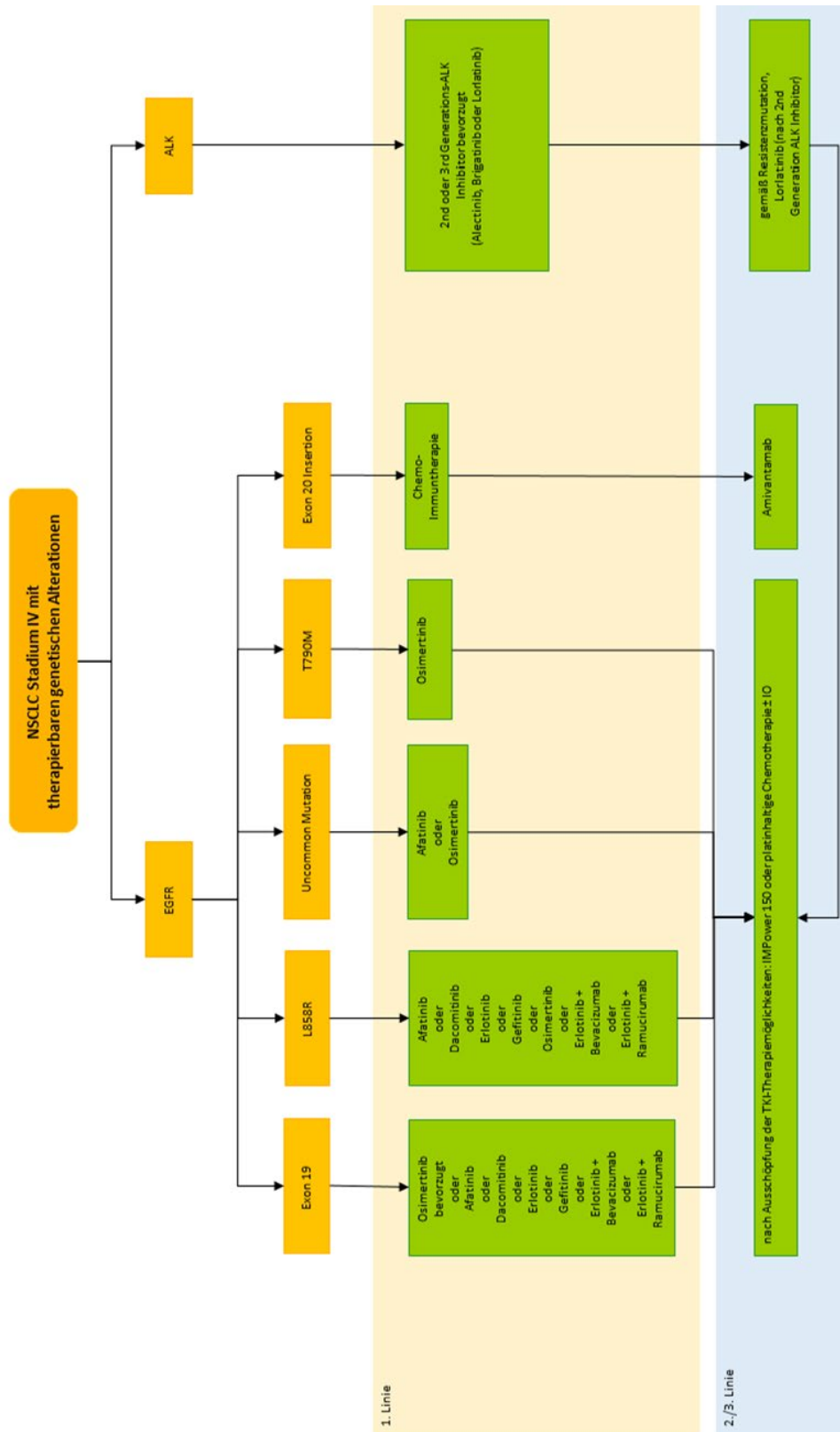


Abbildung 18: Flowchart NSCLC IV mit therapierbaren Treiber Mutationen - EGFR & ALK

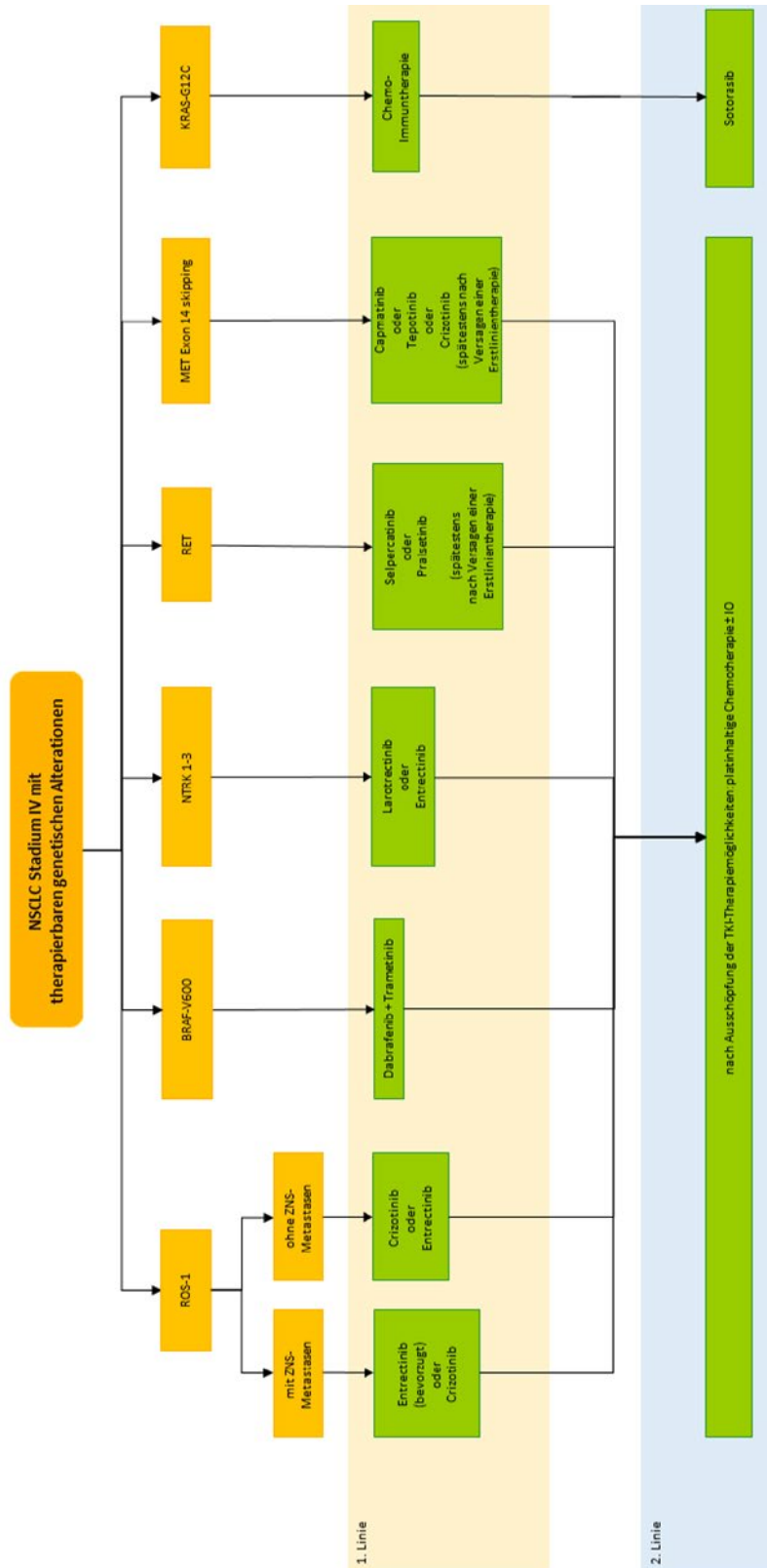


Abbildung 19: Flowchart NSCLC IV mit therapierbaren Treiber Mutationen - ROS, BRAF, NTRK, RET, MET, KRAS

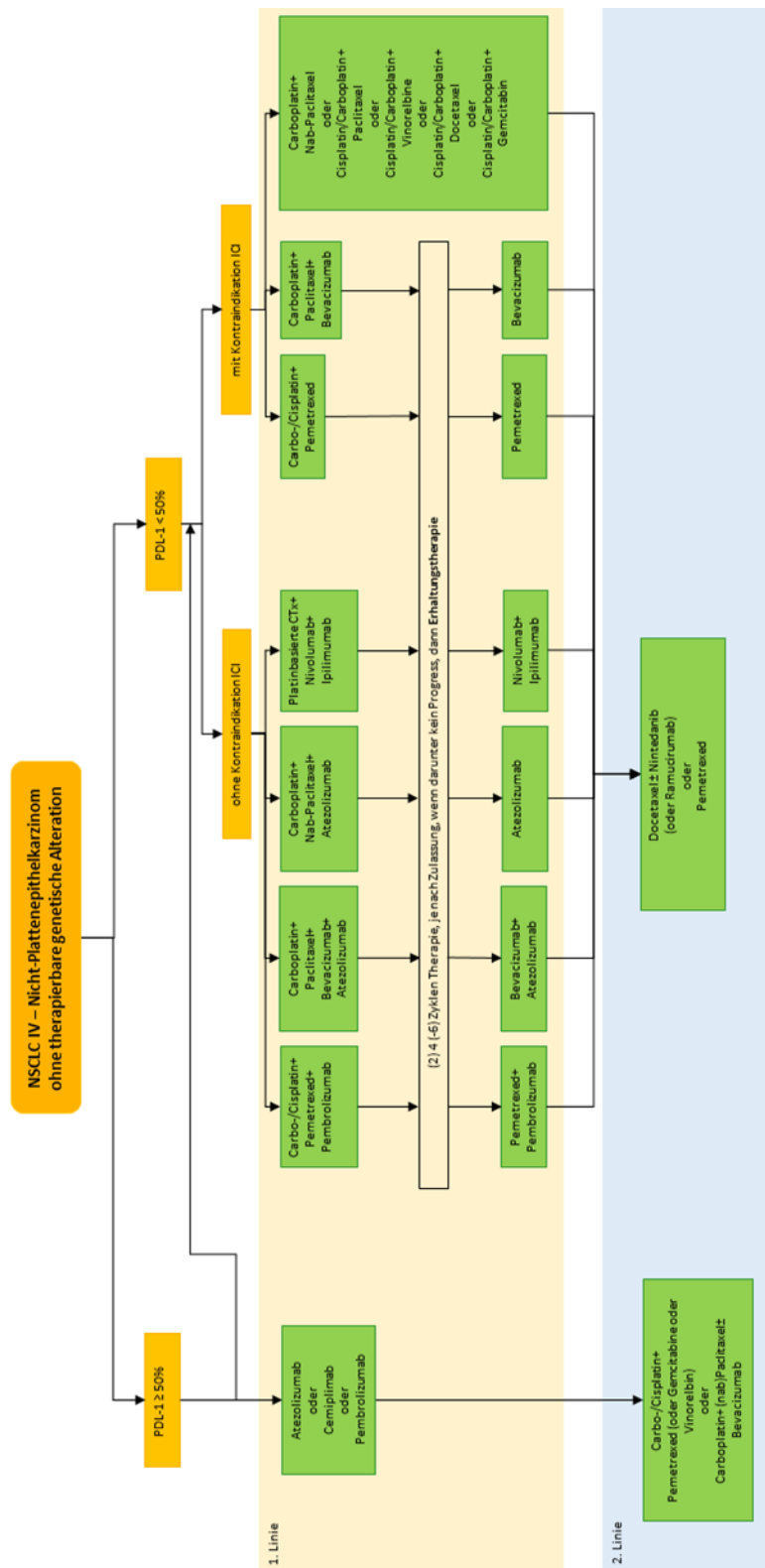


Abbildung 20: Flowchart NSCLC IV Nicht- Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare Treibermutationen

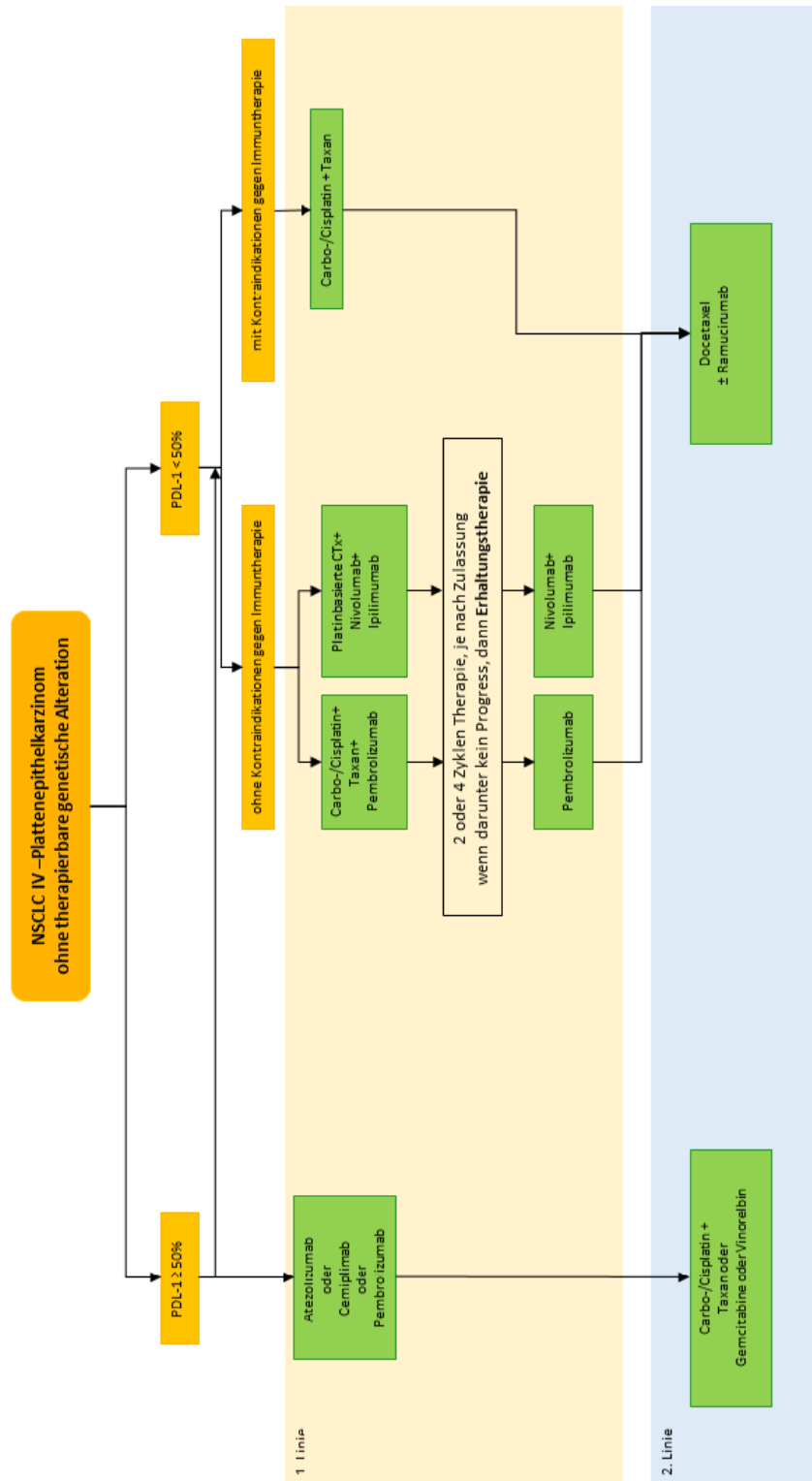


Abbildung 21: Flowchart NSCLC IV Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alteration

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [3].

Lung cancer: diagnosis and management

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update (This guideline replaces CG121, and is the basis of QS17); Last updated: 14 March 2023
- 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:

- The sources for the 2019 and 2022 versions are the same:
 - Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE
 - Health Technology Assessment Database – HTA
 - EMBASE (Ovid)
 - MEDLINE (Ovid)
 - MEDLINE In-Process (Ovid)
- The searches were conducted between October 2017 and April 2018 for 9 review questions (RQ).
- Searches were re-run in May 2018

LoE/ GoR

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

Sonstige methodische Hinweise (Updates)

- March 2023: We added the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.

- September 2022: We added the NICE technology appraisal guidance on tepotinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- August 2022: We have changed how the information on systemic anti-cancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer is presented.
- In March 2019: We reviewed the evidence and made new recommendations on mediastinal lymph node assessment, brain imaging, prophylactic cranial irradiation, radical radiotherapy and operable stage IIIA disease. These recommendations are marked [2019].

Updates-Kennzeichnung:

- These recommendations are marked [2005, amended 2019] or [2011, amended 2019].
- Recommendations marked [2005] or [2011] last had an evidence review in 2005 or 2011. In some cases, minor changes have been made to the wording to bring the language and style up to date, without changing the meaning.

Empfehlungen

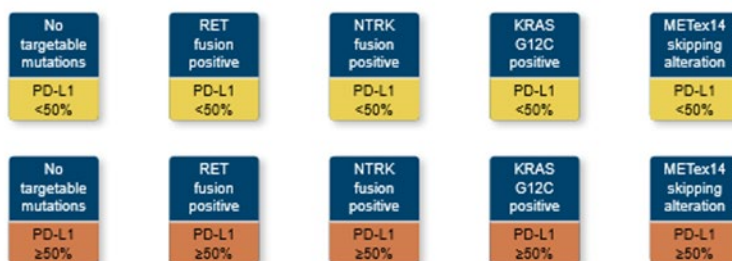
We have produced treatment pathways bringing together NICE recommended treatment options from this guideline and relevant technology appraisal guidance on advanced non-small-cell lung cancer (squamous and non-squamous). The treatment pathways cover the recommended treatment options at each decision point.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/treatment-pathways-11189888173>

Systemic anti-cancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer: treatment options

22 September 2022

Squamous pathways



Non-squamous pathways



Click on any of the starting points to go to the page showing that care pathway



To return to this page, click on the home icon at the top left of any page



Grey box: funded by Cancer Drugs Fund

TA000

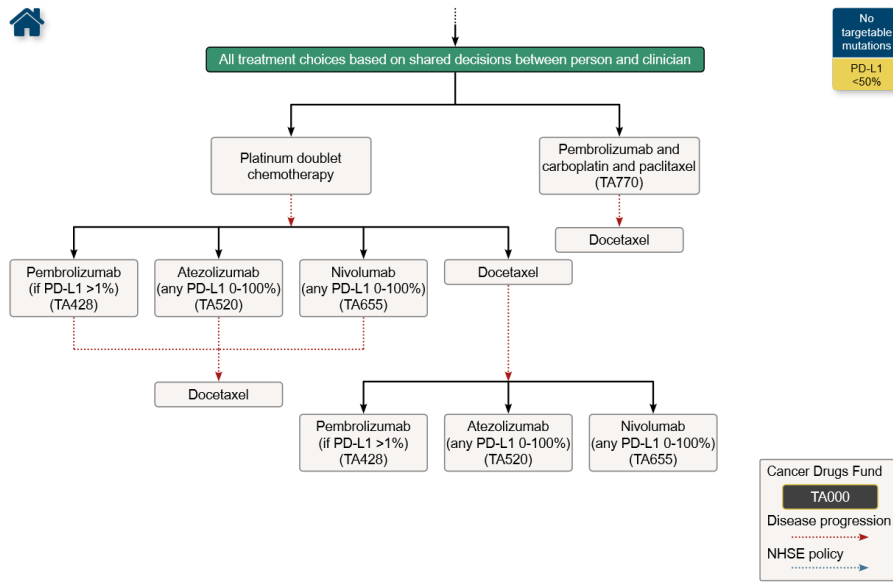
Red arrows indicate disease progression

Blue arrows indicate NHSE policy

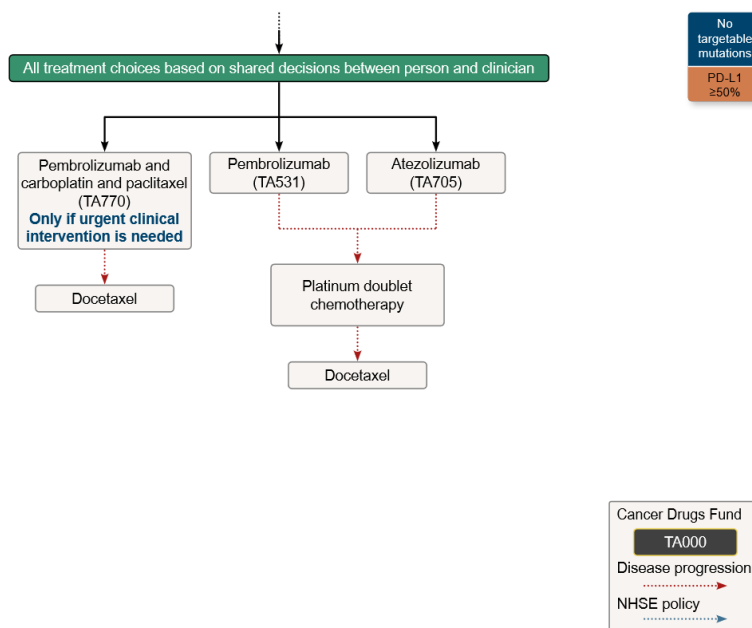
Methodikernmerkung: Aufgrund besserer Übersicht werden in der Evidenzsynopse die Behandlungspfade NSCLC mit seltener Treibermutation (<10%) nicht dargestellt

Squamous non-small-cell lung cancer

No targetable mutations, PD-L1 less than 50%

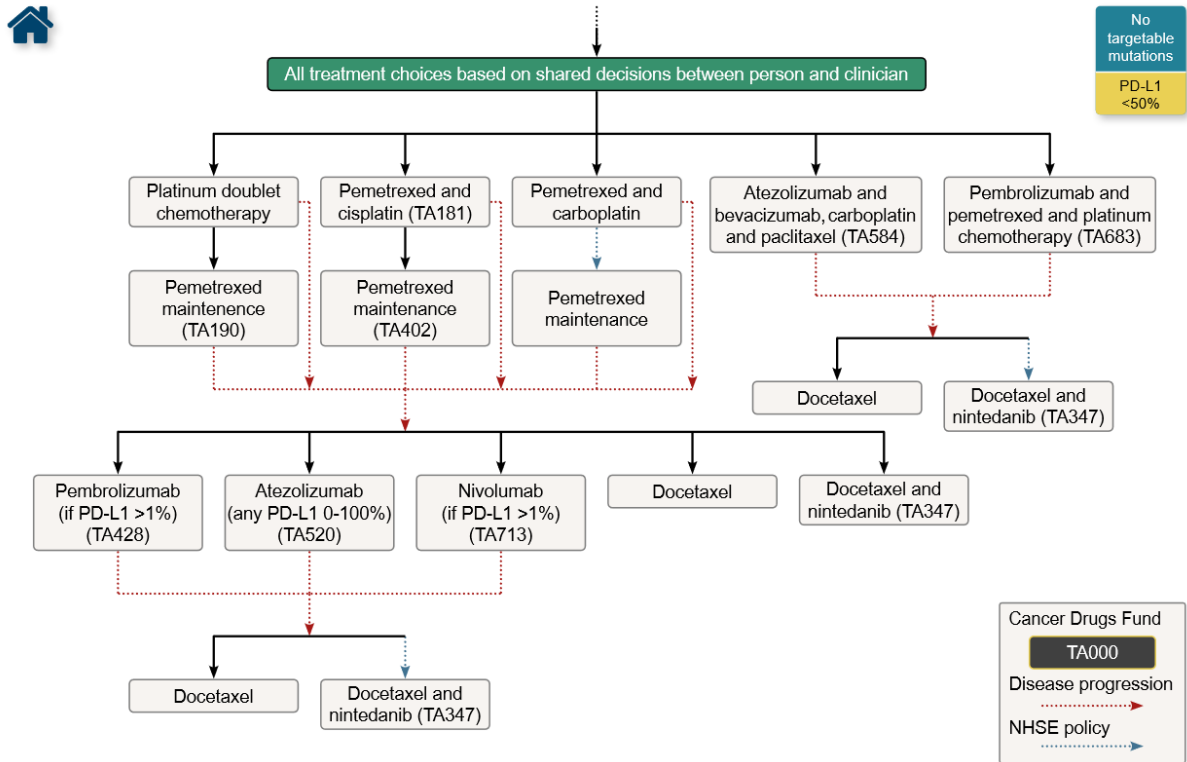


No targetable mutations, PD-L1 50% or more

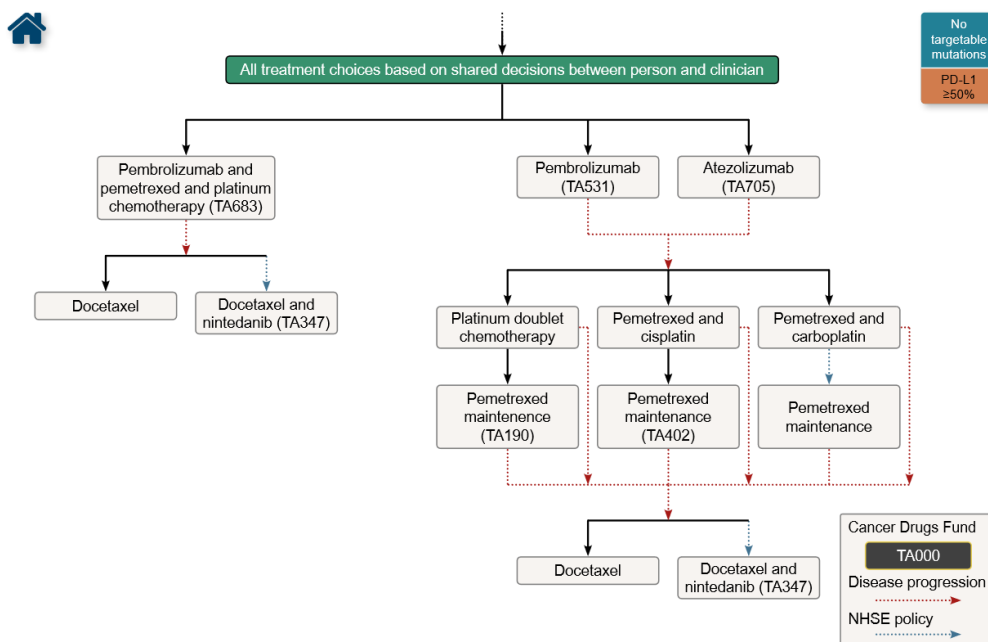


Non-squamous non-small-cell lung cancer

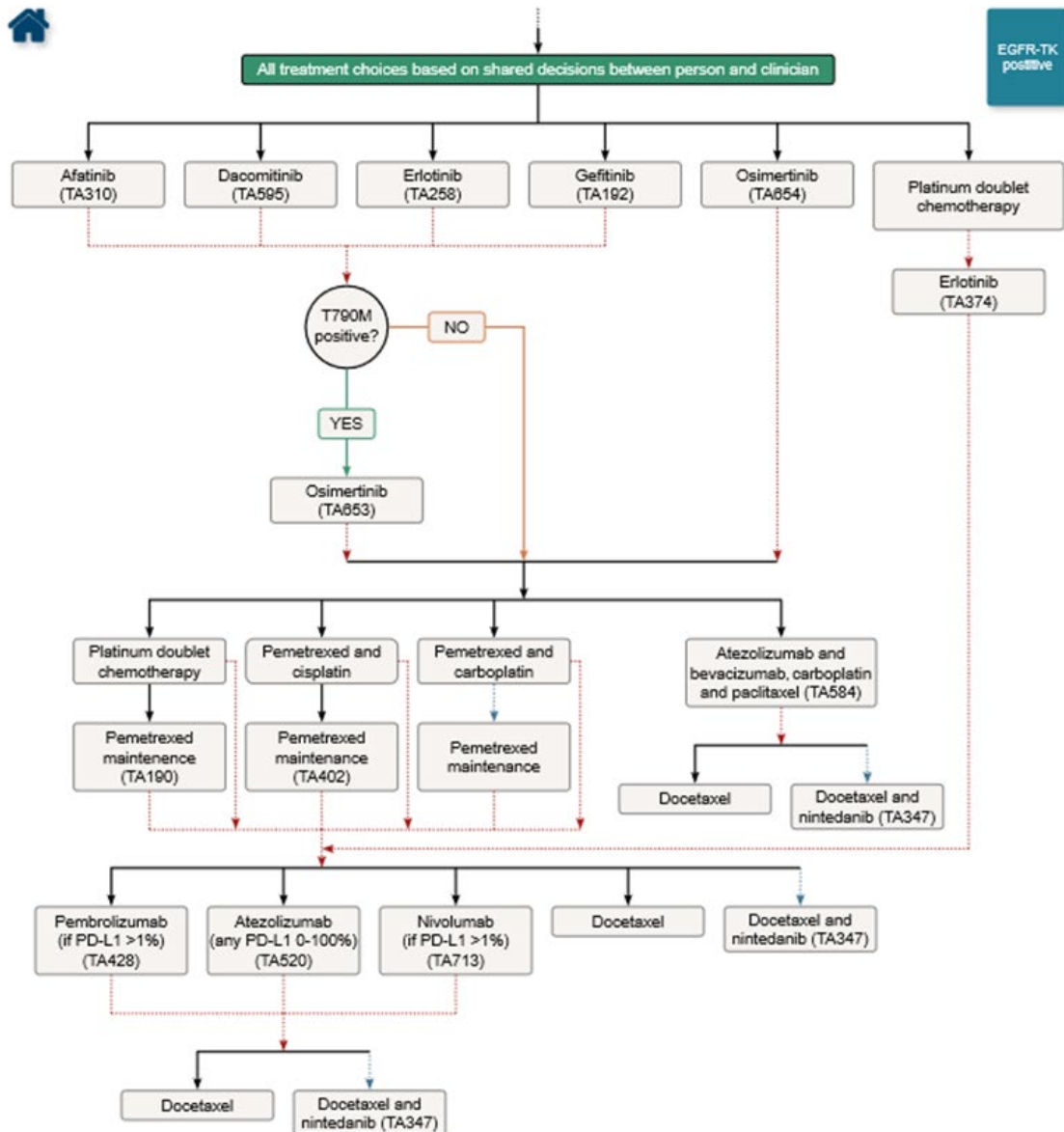
No targetable mutations, PD-L1 less than 50%



No targetable mutations, PD-L1 50% or more



EGFR-TK positive



Singh N et al., 2023 [8].

Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline Version 2023.1

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations updating the 2020 ASCO and Ontario Health (Cancer Care Ontario) guideline on systemic therapy for patients with stage IV non–small-cell lung cancer without driver alterations.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der Version 2022.02 von Owen DH et al., 2023 [5]

- 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:

- up to November 30, 2022

LoE/GoR

TABLE A1. Recommendation Rating Definitions

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

Empfehlungen

Updates

- Version 2022.2:

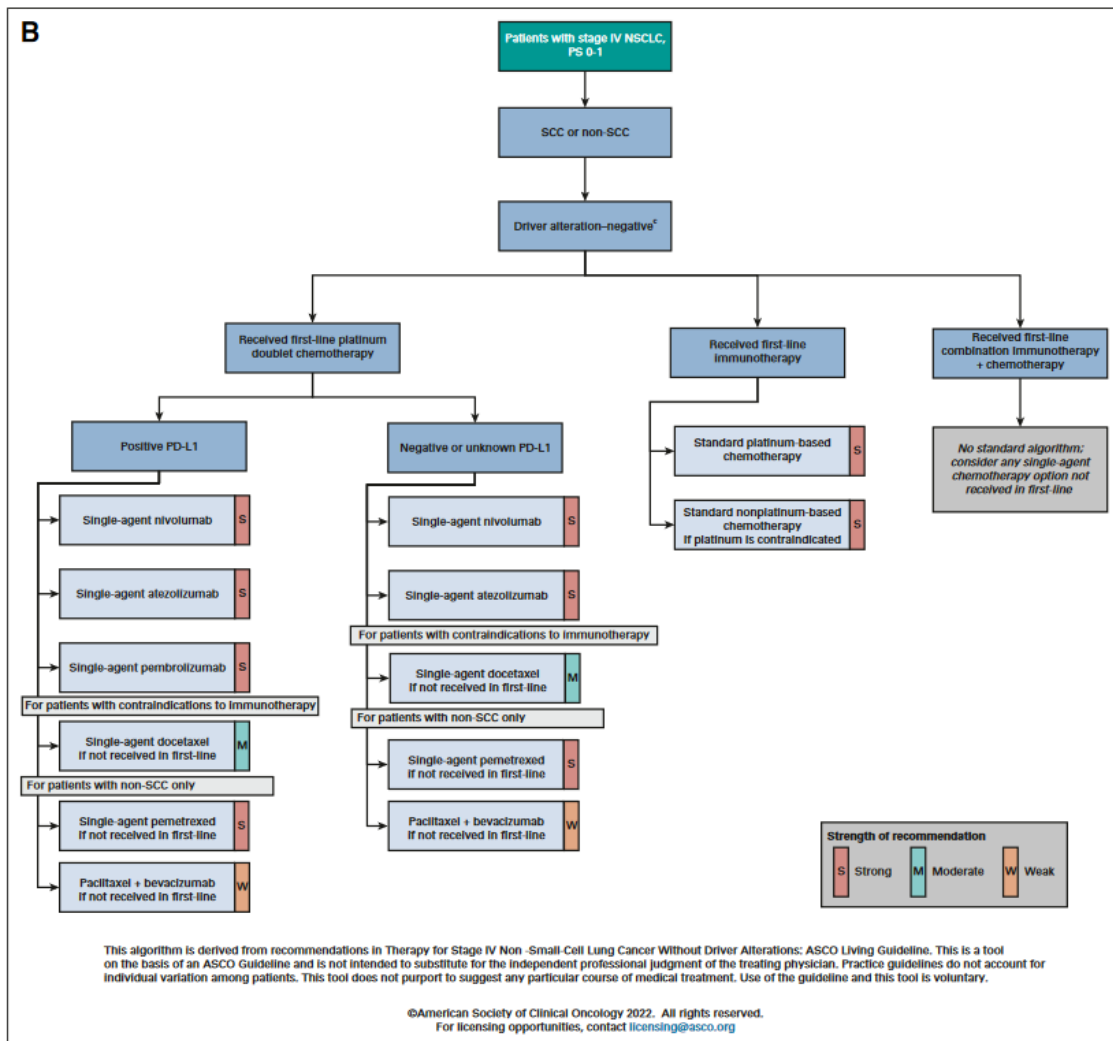
- Recommendation 7.2: Bevacizumab should not be added to pemetrexed plus carboplatin or given as maintenance with pemetrexed for patients who do not have contraindications to bevacizumab. Note that first-line platinum chemotherapy alone without immunotherapy is not considered standard of care but may be considered in patients ineligible for immunotherapy (Type: Evidence based, harms outweigh benefits; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).
- Version 2023.1:
 - Recommendation 2.8: For patients with non-SCC, PD-L1 TPS 0%-49% and PS 0-1, clinicians may offer cemiplimab plus chemotherapy (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).
 - Recommendation 2.9: For patients with non-SCC, PD-L1 TPS 0%-49% and PS 0-1, clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).
 - Recommendation 4.6: For patients with SCC, PD-L1 TPS 0%-49% and PS 0-1, clinicians may offer cemiplimab plus chemotherapy (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).
 - Recommendation 4.7: For patients with SCC, PD-L1 TPS 0%-49% and PS 0-1, clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).

<p>No changes (therefore, carried over from 2017)</p> <p>Recommendation B1. Squamous and nonsquamous and negative/unknown <i>EGFR</i> mutation, <i>ALK</i> or <i>ROS1</i> gene rearrangement.</p> <p>i. For patients who received first-line chemotherapy and have not received prior immune checkpoint inhibitor therapy, clinicians should use single-agent nivolumab, pembrolizumab, or atezolizumab in patients with positive tumor PD-L1 expression (TPS \geq 1%, 22C3 assay), in the absence of contraindications to immune checkpoint therapy (type: evidence based; benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong)</p> <p>ii. For patients with negative or unknown tumor PD-L1 expression (TPS < 1%) who received first-line chemotherapy, clinicians should use single-agent nivolumab or atezolizumab in the absence of contraindications to immune checkpoint therapy (type: evidence based; benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong)</p> <p>iii. There are insufficient data to recommend combination checkpoint inhibitors or immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in the second-line setting.</p> <p>iv. For patients who received an immune checkpoint inhibitor as first-line therapy, clinicians should offer standard platinum-based chemotherapy as outlined in the 2015 update (type: evidence based, benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong), or nonplatinum-based two-drug therapy if platinum contraindicated as outlined in the 2015 update (type: informal consensus; benefits outweigh harms; evidence quality: low; strength of recommendation: strong)</p> <p>v. For patients with contraindications to immune checkpoint inhibitor therapy after first-line chemotherapy, docetaxel is recommended as second-line therapy (type: evidence-based, benefits outweigh harms; evidence quality: intermediate; strength of recommendation: moderate)</p> <p>Nonsquamous only</p> <p>vi. Patients with non-SCC who have not previously received pemetrexed-based first-line or maintenance therapy should be offered pemetrexed second line (type: evidence based; benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong)</p>	<p>5.1. In addition to previously recommended regimens, for patients with non-SCC who received an ICI and chemotherapy as first-line therapy, clinicians may offer paclitaxel plus bevacizumab in the second-line setting</p> <p>Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak</p>
<p>The evidence does not support the selection of a specific second-line chemotherapy drug or combination on the basis of age alone. This recommendation has not changed. As stated in Recommendation A8, age alone is not a contraindication to chemotherapy for NSCLC</p> <p>Recommendation C1. For the majority of patients who received chemotherapy with or without bevacizumab and immune checkpoint therapy, clinicians should offer the options of single-agent pemetrexed or docetaxel in the third-line setting (type: informal consensus; benefits outweigh harms; evidence quality: low; strength of recommendation: strong)</p> <p>Recommendation D1. Data are not sufficient to make a recommendation for or against using cytotoxic drugs as fourth-line therapy; patients should consider experimental treatment, clinical trials, and continued best supportive (palliative) care</p>	<p>No change</p> <p>6.1. For the majority of patients with non-SCC, who received chemotherapy with or without bevacizumab and ICI therapy (in either sequence), clinicians should offer the options of single-agent pemetrexed or docetaxel or paclitaxel plus bevacizumab in the third-line setting</p> <p>Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak</p> <p>No change</p>

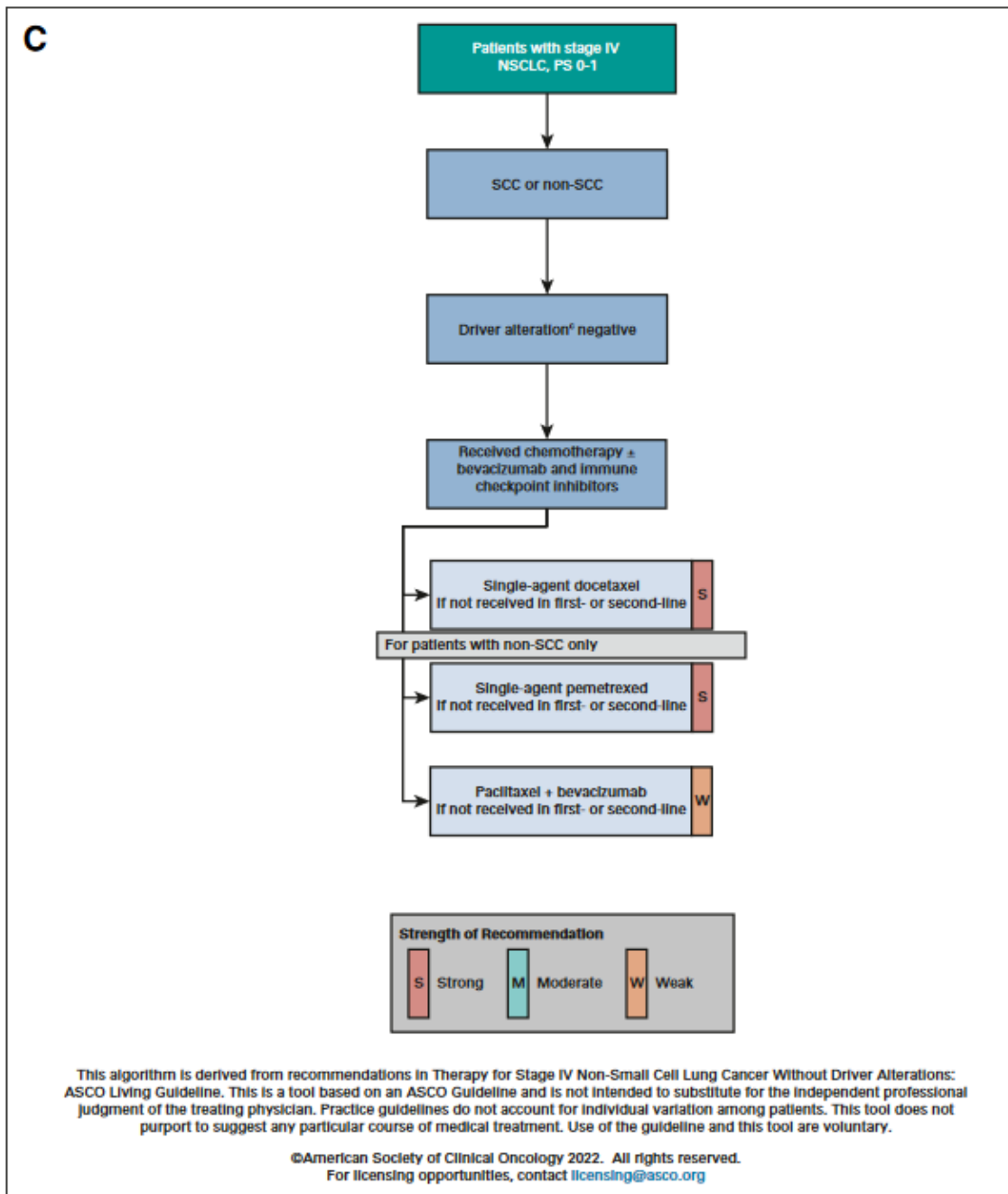
NOTE. Recommendations from 2017 and earlier that were not updated in 2020 are not included in this table.

Abbreviations: ICI, immune checkpoint inhibitor; non-SCC, nonsquamous cell carcinoma; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PD-L1, programmed death ligand-1; PS, performance status; SCC, squamous cell carcinoma; TPS, tumor proportion score.





(B) Third-line treatment options for patients with stage IV non-small cell lung cancer without driver alterations



(C) Third-line treatment options for patients with stage IV NSCLC without driver alterations

Singh N et al., 2023 [7].

Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.1

Zielsetzung/Fragestellung

- To provide evidence-based recommendations updating the 2021 ASCO and Ontario Health (Cancer Care Ontario) guideline on systemic therapy for patients with stage IV non–small-cell lung cancer (NSCLC) with driver alterations.
- This version of the stage IV NSCLC with driver alterations living guideline reviews new evidence to assess if recommendations are up to date.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der Version 2022.02 von Owen DH et al., 2023 [4]

- 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:

- up to November 30, 2022

LoE/GoR

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

Empfehlungen

Updates

- Version 2022.2:
 - Recommendation 15.1: For patients with advanced NSCLC and an activating HER2 (ERBB2) mutation, as detected by an US Food and Drug Administration–approved test, and who have received prior systemic therapy, clinicians may offer treatment (monotherapy) with trastuzumab deruxtecan (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak)
 - Recommendation 16.1: For patients with advanced NSCLC and a KRAS-G12C mutation who have received prior systemic therapy, clinicians may offer treatment (monotherapy) with sotorasib (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak)
- Version 2023.1
 - Recommendation 16.2: For patients with advanced NSCLC and a KRAS G12C mutation who have received prior systemic therapy with chemotherapy and anti–programmed death (ligand)-1 therapy, clinicians may offer treatment (monotherapy) with adagrasib (Type: Evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak)



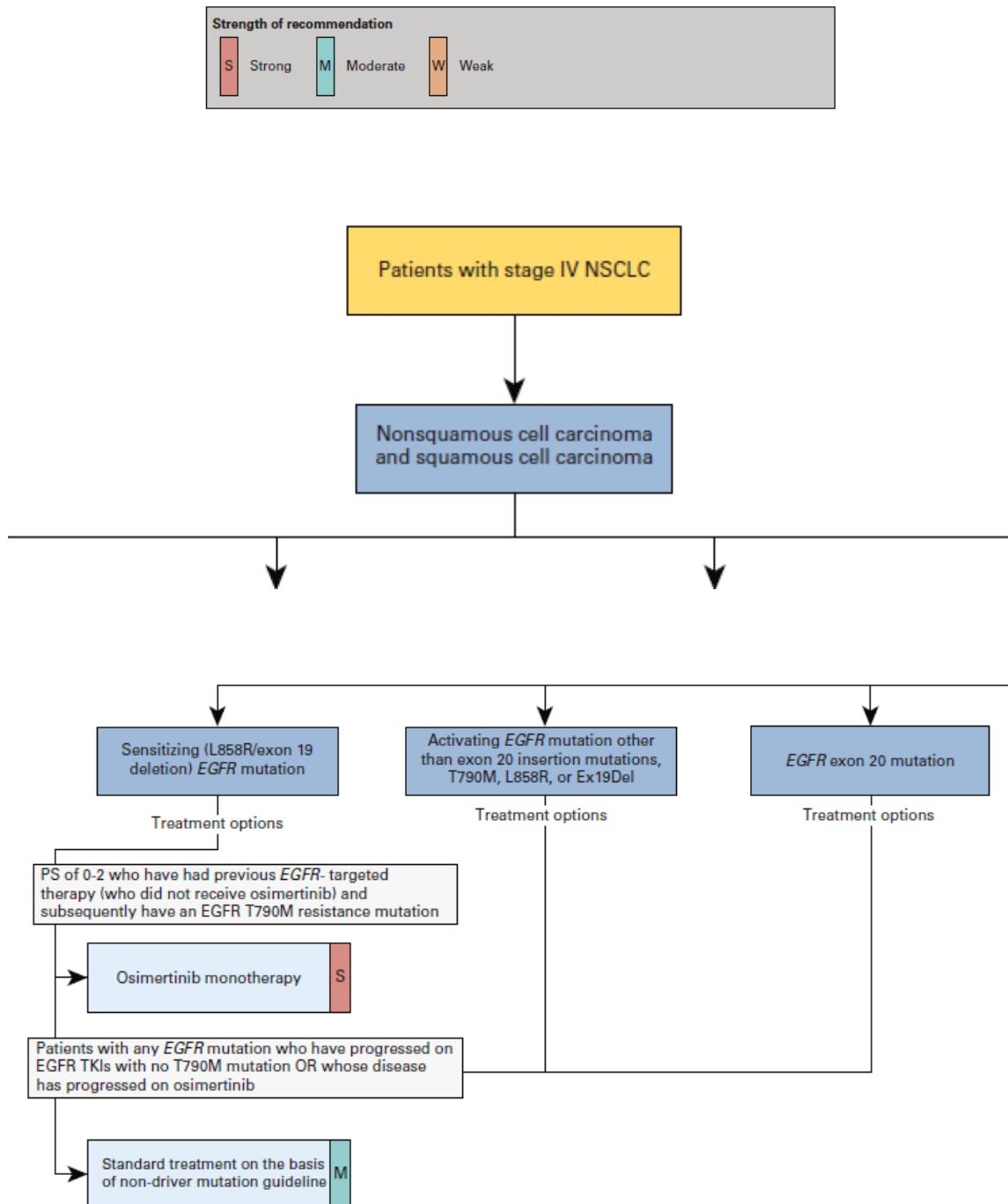
Clinical Question (CQ)	2021 Recommendation	2022 Recommendation
<p>CLINICAL QUESTION A2.a.1. What is the most effective second-line therapy for patients with stage IV NSCLC with a sensitizing <i>EGFR</i> mutation who received a first-line <i>EGFR</i> TKI and experienced disease progression?</p>	<p>Recommendation 2.1: For patients with a sensitizing (L858R/Ex19del) <i>EGFR</i> mutation with stage IV NSCLC and a PS of 0-2 who have had previous <i>EGFR</i>-targeted therapy (except osimertinib) and subsequently have an <i>EGFR</i> T790M resistance mutation, clinicians should recommend osimertinib (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong)</p> <p>Recommendation 2.2: For patients with any <i>EGFR</i> mutation who have progressed on <i>EGFR</i> TKIs with no T790M mutation OR whose disease has progressed on osimertinib, clinicians may treat on the basis of the non-driver mutation guidelines (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p>	No change
<p>What is the most effective second-line therapy for patients with stage IV NSCLC with <i>ALK</i> rearrangement with progression after first-line crizotinib?</p>	<p>Recommendation 4.2: For patients with an <i>ALK</i> rearrangement, a PS of 0-2, and have previously received crizotinib in the first-line setting, clinicians should offer alectinib, brigatinib, or ceritinib in the second-line setting (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong)</p>	No change
<p>What is the most effective second- or third-line therapy for patients with stage IV NSCLC with <i>ALK</i> gene rearrangement and PS 0-2?</p>	<p>Recommendation 4.1: For patients with an <i>ALK</i> rearrangement, a PS of 0-2, and have previously received alectinib or brigatinib, clinicians may offer lorlatinib (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p> <p>Recommendation 4.3: For patients with an <i>ALK</i> rearrangement, a PS of 0-2, and have received prior crizotinib in the first-line setting and either alectinib, brigatinib, or ceritinib in the second-line setting, clinicians may offer lorlatinib (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate) or clinicians may offer standard therapy following the non-driver mutation guideline in the third-line setting (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak)</p>	No change
<p><i>ROS1</i> rearrangement – What is the most effective second-line therapy for patients with <i>ROS1</i> rearrangement?</p>	<p>Recommendation 6.1: For patients with <i>ROS1</i> rearrangement, a PS of 0-2, and previously treated with <i>ROS1</i> targeted therapy, clinicians should offer standard therapy following the non-driver mutation guideline (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p> <p>Recommendation 6.2: For patients with <i>ROS1</i> rearrangement, a PS of 0-2, and previously treated with nontargeted therapy first-line, clinicians may offer crizotinib or entrectinib or ceritinib (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p>	No change
<p>What is the most effective therapy for patients with stage IV NSCLC and <i>BRAF</i> mutations who have received prior chemotherapy? <i>CQ changed in 2020.</i> What is appropriate second-line therapy and above for patients with a <i>BRAF</i> V600E mutation?</p>	<p>Recommendation 8.1: For patients with a <i>BRAF</i> V600E mutation who have had previous B-RAF/MEK-targeted therapy, clinicians should offer standard first-line therapy following the non-driver alteration guideline (Type: informal consensus; benefits outweigh harms; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p> <p>Recommendation 8.2: For patients with a <i>BRAF</i> V600E mutation who have had previous chemotherapy or chemotherapy/immunotherapy, clinicians may offer dabrafenib/trametinib (Type: informal consensus; benefits outweigh harms; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate) or dabrafenib alone (Type: informal consensus; benefits outweigh harms; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak) or vemurafenib (Type: informal consensus; benefits outweigh harms; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak)</p> <p>Recommendation 8.3: For patients with a <i>BRAF</i> V600E mutation who have had previous chemotherapy, immunotherapy, and <i>BRAF</i>-targeted therapy, clinicians should offer treatment following the non-driver mutation guideline (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p> <p>Recommendation 8.4: For patients with <i>BRAF</i> mutations other than <i>BRAF</i>V600E mutations, clinicians should offer standard therapy following the non-driver mutation guidelines (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p>	No change

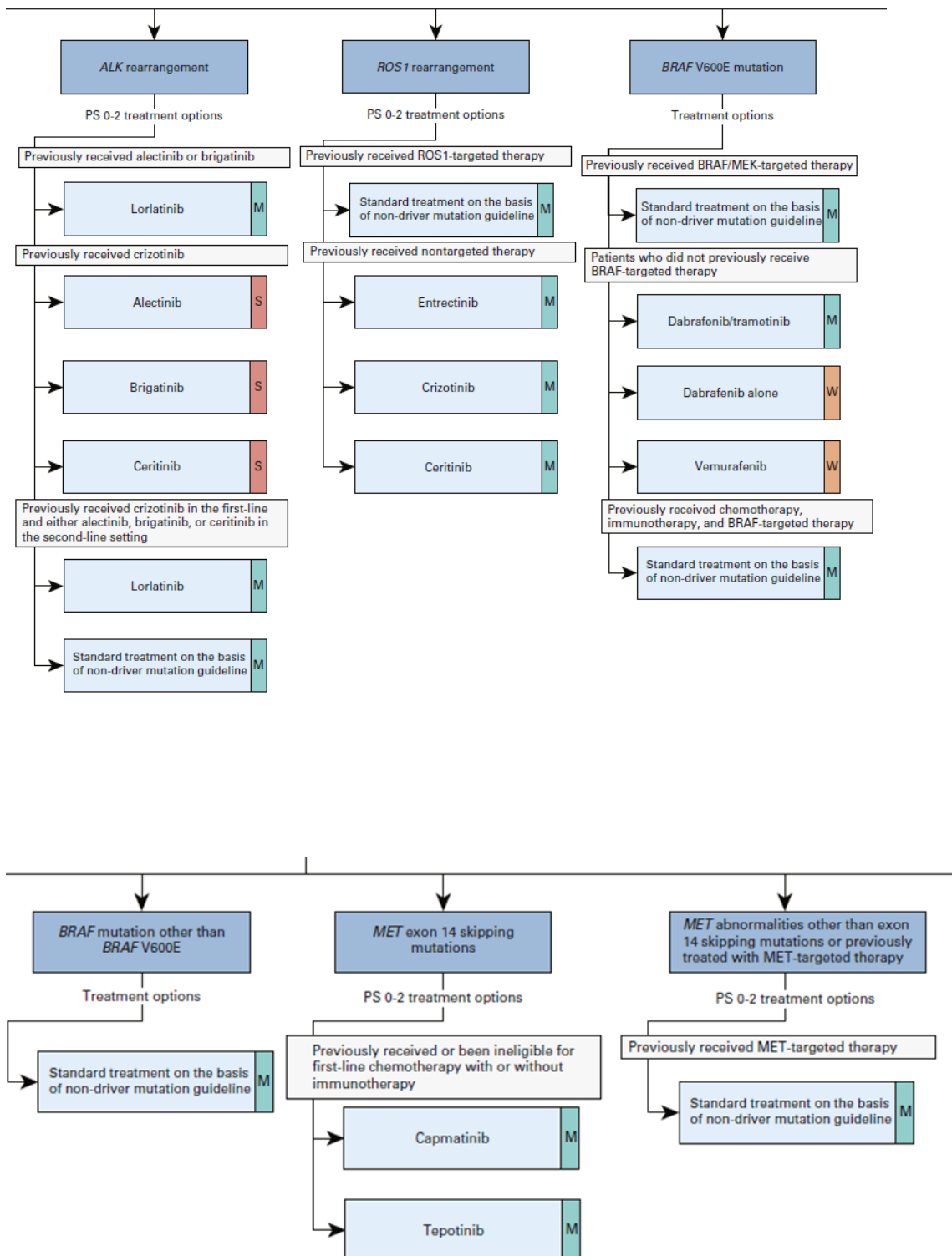
(continued on following page)

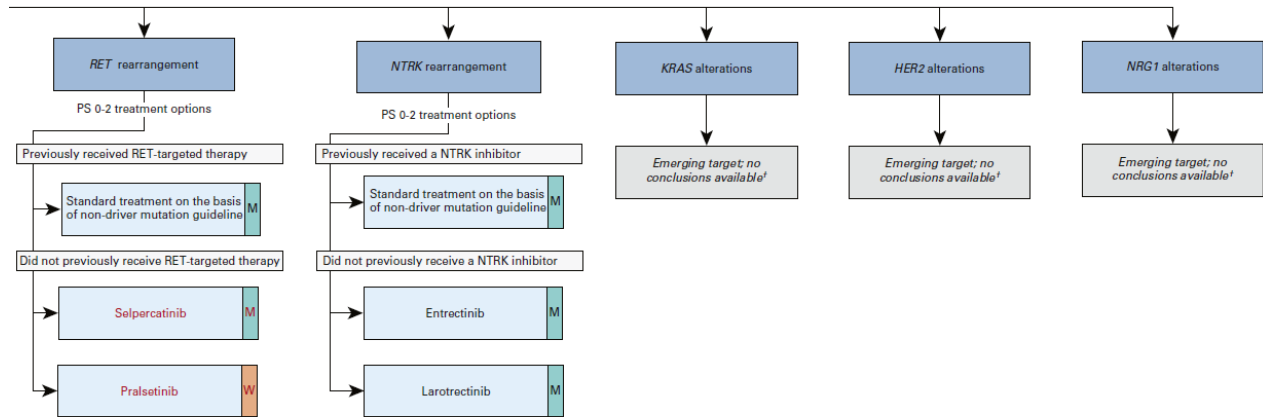


Clinical Question (CQ)	2021 Recommendation	2022 Recommendation
What is the optimal second-line therapy for patients with a <i>MET</i> exon 14 skipping mutation?	<p>Recommendation 10.1: Patients with <i>MET</i> abnormalities other than exon 14 skipping mutations, a PS of 0-2, or those previously treated with <i>MET</i> targeted therapy, clinicians should offer standard therapy following the non-driver mutations guidelines (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p> <p>Recommendation 10.2: For patients with a <i>MET</i> exon 14 skipping mutation, a PS of 0-2, and who have previously received or been ineligible for first-line chemotherapy with or without immunotherapy therapy, clinicians may offer <i>MET</i> targeted therapy with capmatinib or tepotinib (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p>	No change
What is the most effective second-line therapy for patients with stage IV NSCLC with <i>RET</i> rearrangement with a PS 0-2?	<p>Recommendation 12.1: For patients with <i>RET</i> rearrangement who have had previous <i>RET</i>-targeted therapy, clinicians may offer treatment per the non-driver mutation guideline (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p> <p>Recommendation 12.2: For patients with <i>RET</i> rearrangement who have not received <i>RET</i>-targeted therapy, clinicians may offer selpercatinib (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p> <p>Recommendation 12.3: For patients with <i>RET</i> rearrangement, if <i>RET</i>-targeted therapy was not given in the first-line setting, clinicians may offer pralsetinib⁹ (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak)</p>	<p>Recommendation 12.1: For patients with <i>RET</i> rearrangement who have had previous <i>RET</i> targeted therapy, clinicians may offer treatment per the non-driver mutation guideline (Type: Informal consensus; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Moderate; no change)</p> <p>Recommendation 12.2: For patients with <i>RET</i> rearrangement who have not received <i>RET</i> targeted therapy, clinicians may offer selpercatinib (Type: Informal consensus; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Moderate) or pralsetinib (Type: Informal consensus; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak; combination of recommendations 12.2 and 12.3)</p>
What is the most effective second-line therapy for patients with stage IV NSCLC with a <i>NTRK</i> rearrangement and PS 0-2?	<p>Recommendation 14.1: For patients with <i>NTRK</i> fusion previously treated with a <i>NTRK</i> inhibitor, clinicians may offer standard therapy following the non-driver mutation guideline (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p> <p>Recommendation 14.2: For patients with <i>NTRK</i> fusion previously treated lung cancer who have not received an <i>NTRK</i> inhibitor, clinicians may offer entrectinib or larotrectinib (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p>	No change
What is the most effective third-line therapy for patients with tumor <i>EGFR</i> -sensitizing mutation-positive status who have had prior platinum-based chemotherapy and <i>EGFR</i> TKI?	See second line above	No change

Second- and third-line Treatment options for patients with stage IV NSCLC with driver alterations (Abbildung fortsetzend)







Passiglia F et al., 2020 [6].

Italian Association of Medical Oncology (AIOM)

Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Evidence-based guideline for the management of lung tumors.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium, Patientenvertretung nicht angegeben;
- Interessenkonflikte dargelegt, finanzielle Unabhängigkeit nicht erwähnt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz zutreffend;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht erwähnt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über die Hintergrundinformationen dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: keine Angabe zu Gültigkeit bzw. Aktualisierung

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (PubMed), Embase-databases and Cochrane-Library, up to September 2019

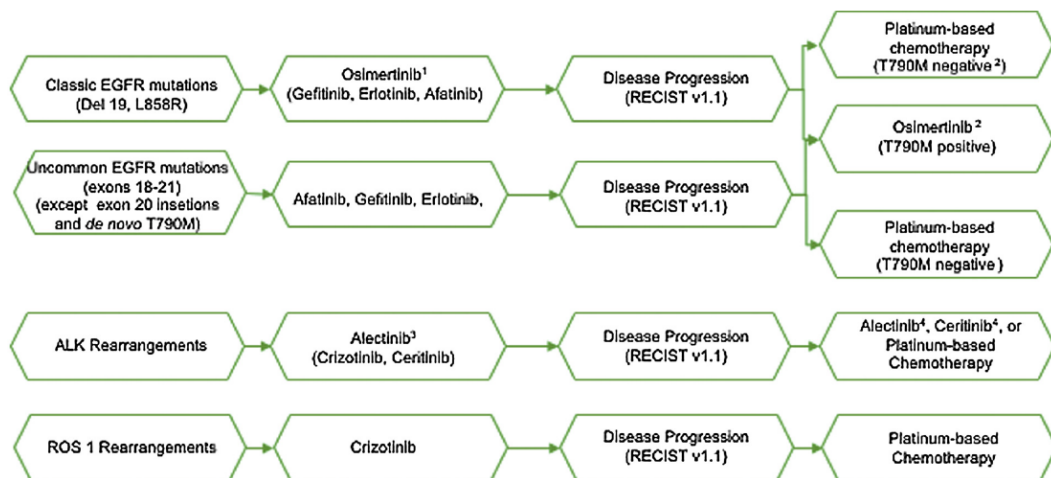
LoE/GoR

- The global quality of evidence was defined as follow:
 - High (high grade of confidence in the study results): high probability that the estimated effect is similar to the true effect.
 - Moderate (moderate grade of confidence in the study results): moderate probability that the estimated effect is similar to the true effect, but limited possibility that it is substantially different.

- Low (low grade of confidence in the study results): limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with high possibility that it is substantially different
- Very low (very low grade of confidence in the study results): very limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with very high possibility that it is substantially different.
- The strength of clinical recommendations is graduated on four levels according to their clinical relevance, considering the benefit/risk outcomes ratio, the quality of evidence and other additional variables (equity, acceptability, feasibility, and patients' preference):
 - Strong for: The intervention should be considered as the treatment of choice (benefits are higher than risks)
 - Conditional for: The intervention may be considered as treatment of choice (not sure that benefits are higher than risks)
 - Conditional against: The intervention should not be considered as treatment of choice, except for selected cases after discussion with the patient (not sure that benefits are higher than risks)

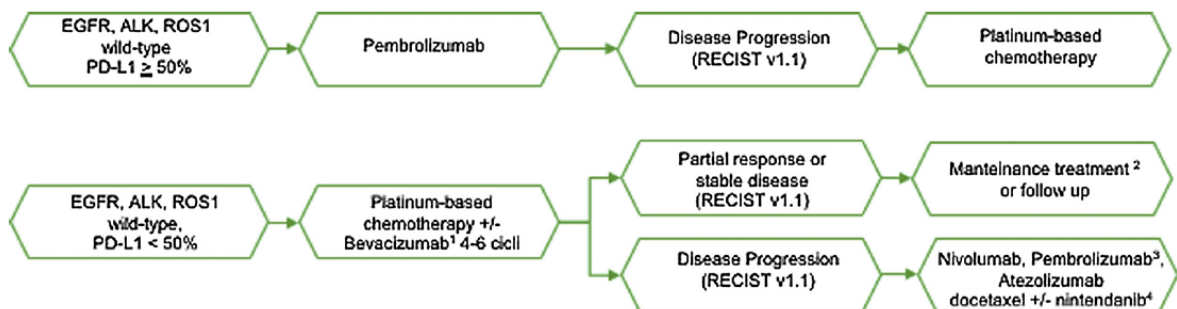
Empfehlungen

- For patients with metastatic NSCLC harboring EGFR mutations, who experienced radiological progression to first/second generation EGFR inhibitors (gefitinib, erlotinib or afatinib), and had T790M mutation (detected through liquid or tumor biopsy), osimertinib should be considered as treatment of choice (compared to chemotherapy). (GRADE: Very low; Strength of recommendation: Strong for)
- For patients with metastatic NSCLC harboring ALK rearrangements, who experienced radiological progression to crizotinib, second-line therapy with ceritinib or alectinib should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy. (GRADE: Low; Strength of recommendation: Strong for)
- For patients with advanced, non-squamous NSCLC who completed 4–6 cycles of first-line chemotherapy with platinum-pemetrexed and experienced partial response or stable disease, maintenance therapy with single agent pemetrexed until disease progression or unacceptable toxicities could be considered as a treatment option. (GRADE: Low; Strength of recommendation: Conditional for)
- For patients with advanced NSCLC who experienced disease progression after first-line chemotherapy, immunotherapy with nivolumab, or atezolizumab, or pembrolizumab (PD-L1 TPS ≥ 1 %), should be considered as a treatment of choice. (GRADE: Moderate; Strength of recommendation: Strong for)
- For patients with advanced lung adenocarcinoma who experienced disease progression after first-line chemotherapy, the combination of nintedanib plus docetaxel could be considered as a treatment option. (GRADE: Very low; Strength of recommendation: Conditional for)



1. Osimerlinib superior to Gefitinib/Erlotinib in randomized clinical trial
2. Patients with disease progression to Gefitinib, Erlotinib, o Afatinib
3. Alectinib superior to Crizotinib in randomized clinical trials
4. Patientst with disease progression to Crizotinib

Fig. 1. Treatment algorithm of oncogene-addicted advanced NSCLC



1. Non-squamous NSCLC
2. Pemetrexed maintenance, only in non-squamous NSCLC
3. Only if PD-L1 \geq 1%
4. Only in lung adenocarcinoma.

Fig. 2. Treatment algorithm of non oncogene-addicted advanced NSCLC

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2022) am 17.11.2022

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
2	[mh ^"Lung Neoplasms"]
3	{OR #1-#2}
4	(((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung) OR pulmon*):ti,ab,kw
5	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
6	#4 AND #5
7	nsclc*:ti,ab,kw
8	{OR #3, #6-#7}
9	#8 with Cochrane Library publication date from Nov 2017 to present

Systematic Reviews in PubMed am 17.11.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[majr]
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 neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) 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 study[pt] OR validation study[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

#	Suchfrage
	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 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]))))))))
6	((#5) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 17.11.2022

verwendete Suchfilter:

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

#	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 neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[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 ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane

#	Suchfrage
	database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.11.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLm_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
3. **National Institute for Health Care and Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. 14.03.2023. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 14.03.2023]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573>.
4. **Owen DH, Singh N, Ismaila N, Blanchard E, Celano P, Florez N, et al.** Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO living guideline, Version 2022.2. J Clin Oncol 2022;JCO2202124.
5. **Owen DH, Singh N, Ismaila N, Blanchard E, Celano P, Florez N, et al.** Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer without driver alterations: ASCO Living Guideline, Version 2022.2. J Clin Oncol 2022;40(28):JCO2202121.
6. **Passiglia F, Pilotto S, Facchinetti F, Bertolaccini L, Del Re M, Ferrara R, et al.** Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: the 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. Crit Rev Oncol Hematol 2020;146:102858.
7. **Singh N, Jaiyesimi IA, Ismaila N, Leighl NB, Mamdani H, Phillips T, et al.** Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.1. J Clin Oncol 2023;JCO2300281.
8. **Singh N, Jaiyesimi IA, Ismaila N, Leighl NB, Mamdani H, Phillips T, et al.** Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.1. J Clin Oncol 2023;JCO2300282.
9. **Tartarone A, Roviello G, Lerosé R, Roudi R, Aieta M, Zoppoli P.** Anti-PD-1 versus anti-PD-L1 therapy in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Future Oncol 2019;15(20):2423-2433.

10. **Wu FZ, Song JJ, Zhao ZW, Huang XF, Mao JT, Tu JF, et al.** The efficacy and safety of erlotinib compared with chemotherapy in previously treated NSCLC: A meta-analysis. *Math Biosci Eng* 2019;16(6):7921-7933.
11. **Wu LG, Zhou DN, Wang T, Ma JZ, Sui H, Deng WL.** The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors versus chemotherapy in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(12):e25145.
12. **Wu S, Wang L, Li W, Chen B, Liu Y, Wang H, et al.** Comparison between the first-line and second-line immunotherapy drugs in the progression-free survival and overall survival in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med* 2021;10(2):1717-1726.
13. **Xu Z, Yi F, Yu D, Xu J, Wei Y, Zhang W.** Nivolumab provides improved effectiveness and safety compared with docetaxel as a second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2019;8(2):629-642.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

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

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo