Gemeinsamer Bundesausschuss

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: 2024-B-062-z Tislelizumab

Stand: Mai 2024

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Tislelizumab [zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie] Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“. Ausgeschlossen wurden Arzneimittel zur Therapie eines NSCLC mit ALK-Translokation, BRAF-, EGFR-, Exon20-, HER-2, KRAS G12C-, METex14, ROS1- oder RET-Mutationen.
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 • Trametinib: Beschluss vom 19.10.2017 • 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

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

Tislelizumab
[zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tislelizumab L01FF09 Tevimbra	Tevimbra als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben.
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	• 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: • Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %)
Ifosfamid	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome:

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Tislelizumab [zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie] Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
L01AA06 Holoxan	Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasieren Tumoren.
Mitomycin L01DC03 Generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: - Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom.
Paclitaxel L01CD01 Generisch	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und / oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.
Pemetrexed L01BA04 Generisch	• Pemetrexed 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	GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von:

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Tislelizumab [zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie] Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
L01EB03 Giotrif	• Erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platinbasierter Chemotherapie fortschreitet
Erlotinib L01EB02 generisch	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) • 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 angwendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.
Osimertinib L01EB04 Tagrisso	TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur: • Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptro, EGFR). • Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC.
Antikörper:	
Atezolizumab L01FF05 Tecentriq	• 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. • Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1)

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Tislelizumab [zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie] Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Nivolumab L01FF01 Opdivo	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) • OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.
Pembrolizumab L01FF02 KEYTRUDA	• KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 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.
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

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-062z (Tislelizumab)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	26. März 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 5
2 Systematische Recherche 5
3 Ergebnisse 6
3.1 Cochrane Reviews 6
3.2 Systematische Reviews 6
3.3 Leitlinien 16
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 39
Referenzen 42

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
AFA	Afatinib
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATEZO	Atezolizumab
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
Bev	Bevacizumab
BSC	Best supportive care
CIS	Cisplatin
CNS	Zentrales Nervensystem/central nervous system
CrI	Credibility Interval
DOC	Docetaxel
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EPHPP	Effective Public Health Practice Project Tool
ERL	Erlotinib
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gem	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
ICI	Immune-Checkpoint Inhibitor
k.A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
M+	mutation positive (EGFR)
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NINTE	Nintedanib
NIVO	Nivolumab
NSCLC	non-small cell lung cancer
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall Survival
PD-1	anti-programmed cell death receptor 1
PD-L1	antiprogrammed cell death ligand
PEM	Pemetrexed
PEMBRO	Pembrolizumab
PFS	Progression Free Survival
Pt+B	Platinum plus Bevacizumab
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SQ	Squamous
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TA	Targeted Agent
TKI	Tyrosinkinsaseinhibitor
TPS	Tumor Proportion Score
TRAE	Treatment related adverse event
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollten zudem zielgerichtete Therapien erhalten haben.

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

2 Systematische Recherche

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

Die Erstrecherche wurde am 13.06.2023 durchgeführt, die folgende am 27.11.2023. 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 2690 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 wurden zwei aktualisierte Leitlinien der American Society of Clinical Oncology vom Februar 2024 und die aktualisierte S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie vom März 2024 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 16 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Chen S et al., 2023 [2].

The benefit and risk of PD-1/PD-L1 inhibitors plus anti-angiogenic agents as second or later-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and single-arm meta-analysis of prospective clinical trials.

Fragestellung

to evaluate the efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors plus anti-angiogenic agents as second or later-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer.

Methodik

Population:

- advanced NSCLC

Intervention/Komparator:

- PD-1/PD-L1 inhibitors plus anti-angiogenic drugs as a second or later-line therapy

Endpunkte:

- objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase and Web of Science databases as of January 13, 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- MINORS Methodological items & Cochrane risk of bias instrument

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien/Charakteristika der Population/Studien:

- 19 studies involving 931 participants
- The studies were all published between 2019 and 2022. Three studies were randomized clinical trials, and 16 studies were non-comparative clinical trials

Qualität der Studien:

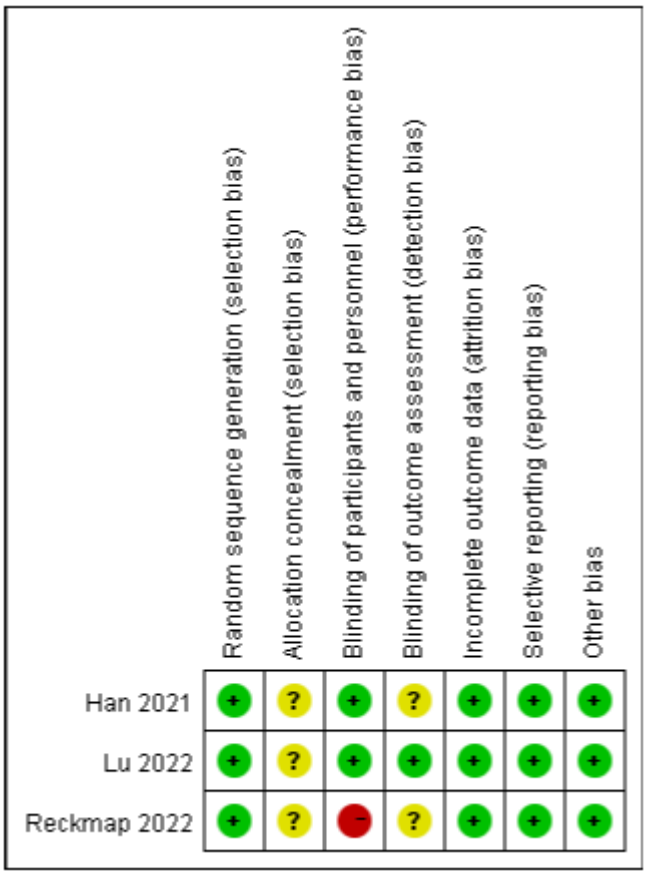


TABLE 3 Quality assessment of the non-comparative single-arm clinical trials included in the meta-analysis.

Study	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Score†
Herbst et al. (18)	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Galffy et al. (19)	2	2	2	2	0	2	0	2	12
Bang et al. (20)	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Zhou et al. (21)	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Puri et al. (22)	2	2	2	2	0	2	2	1	13
Pan et al. (23)	2	2	2	2	0	2	1	0	11
Zhou et al. (24)	2	2	2	2	0	2	1	2	13
Leal et al. (26)	2	2	2	2	0	2	2	1	13
Fang et al. (27)	2	2	2	2	0	2	2	0	12
Lv et al. (29)	2	2	2	2	0	2	1	2	13
Lee et al. (31)	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Herzog et al. (32)	2	2	2	2	0	2	2	1	13
Gao et al. (33)	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Neal et al. (34)	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Gao et al. (35)	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Gao et al. (36)	2	2	2	2	0	2	2	2	14

Numbers Q1-Q8 in heading signified:
Q1: A clearly stated aim: the question addressed should be precise and relevant in the light of available literature.
Q2: Inclusion of consecutive patients: all patients potentially fit for inclusion (satisfying the criteria for inclusion) have been included in the study during the study period (no exclusion or details about the reasons for exclusion).
Q3: Prospective collection of data: data were collected according to a protocol established before the beginning of the study.
Q4: Endpoints appropriate to the aim of the study: unambiguous explanation of the criteria used to evaluate the main outcome which should be in accordance with the question addressed by the study. Also, the endpoints should be assessed on an intention-to-treat basis.
Q5: Unbiased assessment of the study endpoint: blind evaluation of objective endpoints and double-blind evaluation of subjective endpoints. Otherwise the reasons for not blinding should be stated.
Q6: Follow-up period appropriate to the aim of the study: the follow-up should be sufficiently long to allow the assessment of the main endpoint and possible adverse events.
Q7: Loss to follow up less than 5%: all patients should be included in the follow up. Otherwise, the proportion lost to follow up should not exceed the proportion experiencing the major endpoint.
Q8: Prospective calculation of the study size: information of the size of detectable difference of interest with a calculation of 95% confidence interval, according to the expected incidence of the outcome event, and information about the level for statistical significance and estimates of power when comparing the outcomes.
†The items are scored 0 (not reported), 1 (reported but inadequate) or 2 (reported and adequate).

Studienergebnisse:

- In terms of tumor response, the pooled ORR and DCR were 22.4% (95% CI, 16.6-28.1%) and 76.8% (95% CI, 72.6-81.1%), respectively. With regard to survival analysis, the pooled PFS and OS were 5.20 (95% CI, 4.46-5.93) months and 14.09 (95% CI, 13.20-14.97) months, respectively. The pooled grade ≥3 adverse effect (AE) rate was 47.6% (95% CI, 33.1-62.0%)
  - **ORR:** Subgroup analysis revealed that the pooled ORR in patients who received PD-1 as immunotherapy was 25.8% (95% CI: 18.9%–32.7%), which was higher than that of patients receiving PD-L1 for treatment, with a statistical difference. The pooled ORR of patients receiving TKI as treatment was 19.8% (95% CI: 15.5%– 24.1%). The pooled ORR of patients without EGFR mutation was 20.6% (95% CI: 15.6%–25.2%). The pooled ORR of patients receiving chemotherapy was 45.6% (95% CI: 38.1%–53.0%), which was higher than that of patients who did not receive chemotherapy, with a statistical difference
  - **DCR**: Subgroup analysis revealed that the pooled DCR in patients who received PD-1 as immunotherapy was 77.1% (95% CI: 72.0%–82.3%). The pooled DCR of patients receiving TKI as treatment was 76.1% (95% CI: 71.7%–80.4%). The pooled DCR of patients without EGFR mutation was 77.3% (95% CI: 73.5%– 81.2%). The pooled DCR of patients receiving chemotherapy was 85.8% (95% CI: 80.5%–91.1%), which was higher than that of patients who did not receive chemotherapy, with a statistical difference.
  - **PFS:** Subgroup analysis revealed that the pooled median PFS in patients who received PD-1 as immunotherapy was 5.54 months (95% CI: 4.55–6.52).The pooled median PFS of patients receiving TKI as treatment was 4.80 months (95% CI:4.09–5.51), which was shorter than that of patients who received recombinant human endostatin and bevacizumab as treatment, with a statistical difference. The pooled median PFS of patients without EGFR mutation was 5.03 months (95% CI: 4.47– 5.59). The pooled median PFS of patients receiving chemotherapy was 7.20 months (95% CI: 5.85–8.85), which was higher than that of patients who did not receive chemotherapy, with a statistical difference
  - **AEs:** Subgroup analysis revealed that the pooled AE≥ grade 3 in patients who received PD-1 as immunotherapy was 52.9% (95% CI: 33.8%–71.9%). The pooled AE≥ grade 3 of patients receiving TKI as treatment was 53.7% (95% CI: 36.9%–70.5%). The pooled AE≥ grade 3 of patients without EGFR mutation was 45.7% (95% CI: 28.9%–62.4%). The pooled AE≥ grade 3 of patients receiving chemotherapy was 59.5% (95% CI: 51.4%–67.2%).

Fazit der Autoren

PD-1/PD-L1 inhibitors plus anti-angiogenic agents has promising efficacy and safety as second or later-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer.

Wang Y et al., 2022 [12].

Immune checkpoint inhibitors alone vs immune checkpoint inhibitors-combined chemotherapy for NSCLC patients with high PD-L1 expression: a network meta-analysis.

Fragestellung

indirectly compared the effects of immune checkpoint inhibitors alone (ICI) and ICI-combined chemotherapy (chemo-ICI) in patients with non-small cell lung cancer who had high programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression.

Methodik

Population:

- NSCLC patients, representative of high PD-L1 expression

Intervention/Komparator:

- Comparison of the ICI cohort with the chemotherapy cohort or chemo-ICI cohort with the chemotherapy cohort

Endpunkte:

- ORR, PFS, OS and hazard ratios (HRs) and their 95% confidence intervals (CIs) for OS and PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, Embase, and other databases from inception until March 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien& Charakteristika der Population/Studien:

- Among the 22 RCTs, 11 were related to ICI alone versus chemotherapy (n = 3113 patients) and 11 were on chemo-ICI (n = 1176 patients).

Qualität der Studien:

- The risk assessed by the risk of bias evaluation was within acceptable limits.

Studienergebnisse:

- **Subgroup analysis treatment line (first-line treated/previously treated):** (…) In patients with NSCLC who had high PD-L1 expression and were treated previously, PFS, OS and ORR were not different between chemo-ICI and ICI. Based on the Bayesian ranking results, the probability of each treatment ranking further confirmed this result.
- **PD-1 inhibitor/PD-L1 inhibitor**: In patients with NSCLC who had high PD-L1 expression and were treated with a PD-1 inhibitor, significantly improved PFS (HR 0.63, 95% CI 0.43–0.92) and ORR (HR 1.8, 95% CI 1.1–3.1) were noticed in chemo-ICI when compared with IC. However, no significant differences were perceived in OS (HR 0.8, 95% CI 0.51–1.3). According to the Bayesian ranking results, the treatment ranking showed that patients receiving chemo-ICI may have better effects than those receiving ICI. In patients with NSCLC who had high PD-L1 expression and were treated with a PD-L1 inhibitor, PFS, OS and ORR were not different between chemo-ICI and ICI. Furthermore, the results were presented based on the probability of each treatment ranking.

Fazit der Autoren

In summary, based on the results of our NMA, it could be stated that previously untreated patients with non-squamous NSCLC may show improved results if they accepted PD-1 treatment. Moreover, they may have longer progression-free survival and probably have more objective responses. In the future, the treatment of NSCLC is expected to get more precise, with a greater number of studies conducted on NSCLC patients under different situations. Our results provide evidence for the treatment of NSCLC patients with a high PD-L1 expression.

Nagaraju C et al., 2022 [8].

Overall Survival Prediction of Docetaxel-based Second-line Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.

Fragestellung

to estimate the overall survival (OS) of NSCLC based on randomized control trials which had compared docetaxel with kinase inhibitors, antineoplastic agents, and monoclonal antibodies as second-line chemotherapy for advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- advanced NSCLC

Intervention:

- docetaxel-based second-line treatment

Komparator:

- Siehe Ergebnisse

Endpunkte:

- Hauptendpunkt: OS

Recherche/Suchzeitraum:

- Google Scholar, Science Direct, Scopus, PubMed, and the Cochrane library databases to conduct an extensive literature search for articles published between 2010 and 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- modified Jadad score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 RCTs; 9738 patients

Charakteristika der Population/Studien & Qualität der Studien:

Table 1: Characteristics of the selected randomized controlled trials for meta-analysis.

No. of study	Study reference	No. of patients	Drug class-intervention	Intervention and dosage	Treatment and dosage	Jadad score
1	Barlesi et al,[13] 2018	792	3	Avelumab 10 mg/kg/2W	Docetaxel 75 mg/m²/3W	5
2	Fehrenbacher et al,[14] 2016	287	1	Atezolizumab 1200 mg/3W	Docetaxel 75 mg/m²/3W	5
3	Garassino et al,[15] 2013	219	2	Erlotinib 150 mg/D	Docetaxel 75 mg/m²/3W	6
4	Garon et al,[16] 2014	1253	3	Ramucirumab 10 mg/kg/3W + Docetaxel 75 mg/m²/3W	Placebo + Docetaxel 75 mg/m²/3W	6
5	Gerber et al,[17] 2018	597	3	Bavituximab 3 mg/kg/W + Docetaxel 75 mg/m²/3W	Placebo + Docetaxel 75 mg/m²/3W	6
6	Herbst et al,[18] 2015	689	3	Pembrolizumab 10 mg/kg/3W	Docetaxel 75 mg/m²/3W	7
7	Jänne et al,[19] 2017	510	2	Selumetinib 75 mg/0.5D + Docetaxel 75 mg/m²/3W	Placebo + Docetaxel 75 mg/m²/3W	5
8	Kawaguchi et al,[20] 2014	301	2	Erlotinib 150 mg/D	Docetaxel 75 mg/m²/3W	5
9	Kubota et al,[21] 2015	596	1	S-1 80 mg/m²/D + cisplatin 60 mg/m²/W	Docetaxel 60 mg/m²/3W + Cisplatin 80 mg/m²/3W	6
10	Lee et al,[22] 2010	161	2	Gefitinib 250 mg/D	Docetaxel 75 mg/m²/3W	7
11	Manegold et al,[23] 2013	70	1	Cilengitide 600 mg/m²/0.5D	Docetaxel 75 mg/m²/3W	5
12	Ramlau et al,[24] 2012	913	2	(Ziv-)aflibercept 6 mg/kg/3W + Docetaxel 75 mg/m²/3W	Placebo + Docetaxel 75 mg/m²/3w	6
13	Reck et al,[8] 2014	1314	2	Docetaxel 75 mg/m²/3W + Nintedanib 200 mg/0.5D	Docetaxel 75 mg/m²/3W	6
14	Rittmeyer et al,[25] 2016	850	1	Atezolizumab 1200 mg/3W	Docetaxel 75 mg/m²/3W	7
15	Rodrigues-Pereira et al,[26] 2011	211	1	Pemetrexed 500 mg/m²/3W + Carboplatin 5 mg/mL/min	Docetaxel 75 mg/m²/3W + Carboplatin 5 mg/mL/min	5
16	Socinski et al,[27] 2010	146	1	Pemetrexed 500 mg/m²/3W + Carboplatin 6 mg/mL/min	Docetaxel 75 mg/m²/3W + Carboplatin 6 mg/mL/min	6
17	Yoh et al,[28] 2016	157	3	Ramucirumab 10 mg/kg/3W + Docetaxel 60 mg/m²/3W	Placebo + Docetaxel 75 mg/m²/3W	5
18	Pillai et al,[29] 2019	672	2	Ganetespib 150 mg/m²/2W + Docetaxel 75 mg/m²/3W	Docetaxel 75 mg/m²/3W	7

Drug class of intervention: 1: antineoplastic agent; 2: kinase inhibitors; 3: monoclonal antibodies; Treatment and dosage: W: week; D: day.

Studienergebnisse:

- The Hedge's g value of antineoplastic agents was 0.11 (95% CI: -0.03–0.26), while for kinase inhibitors was 0.04 (95% CI: -0.10–0.17) and **monoclonal antibodies was 0.05 (95% CI: -0.02–0.13).**
- Forest plot showed a clear though only slightly higher overall survival using docetaxel compared to those of the antineoplastic agents, kinase inhibitors, and **monoclonal antibodies**, due to the existence of moderate heterogeneity and lower impact.

Fazit der Autoren

In a total of 9738 patients from 18 studies, the OS improved in patients who received docetaxel-based therapy as second-line treatment for advanced NSCLC than in those who received antineoplastic agents, kinase inhibitors, and monoclonal antibodiesbased treatment. In the overall meta-analysis, patients in the standard treatment arm had a slightly better OS than those in the intervention treatment arm. It is a meta-analysis of clinical trials conducted before the era of immunotherapy and targeted therapy. We may infer that docetaxel-based second-line therapy for patients with advanced NSCLC is supported by this meta-analysis. As per our results, secondline treatment with docetaxel is more effective to enhance the OS of patients with advanced NSCLC compared to antineoplastic agents, monoclonal antibodies, and kinase inhibitors.

Wu LG et al., 2021 [13].

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).

Methodik

Population:

- Patients with advanced NSCLC

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[18]	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:

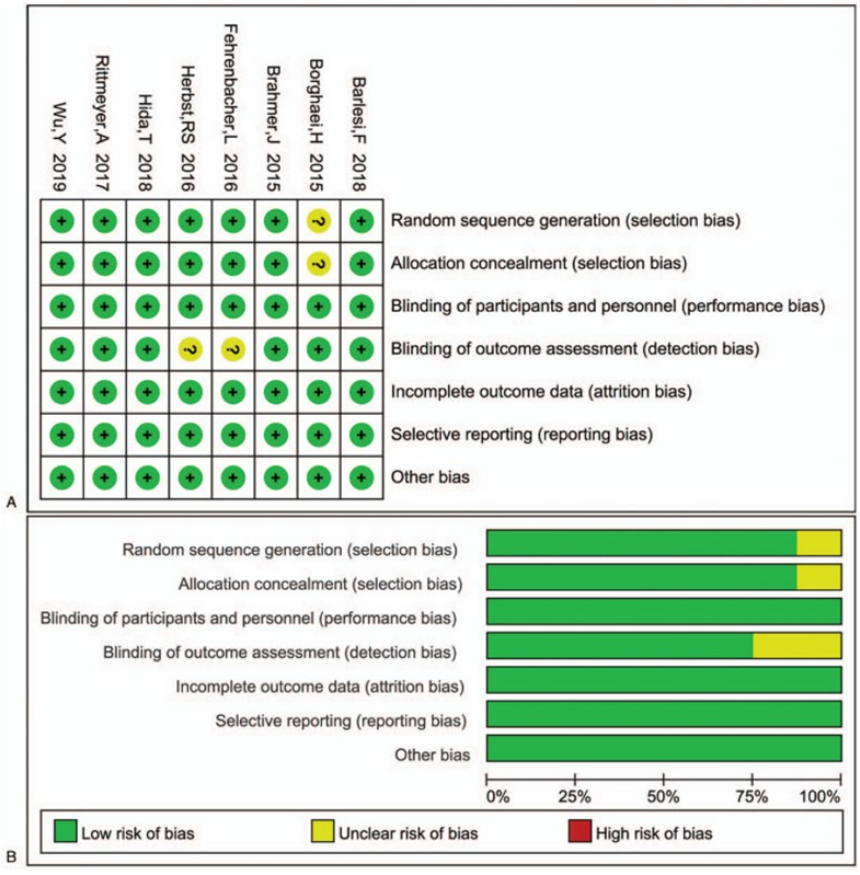


Figure 1. The risk of bias of included studies. A: Risk of bias summary. B: Risk of bias graph.

Studienergebnisse:

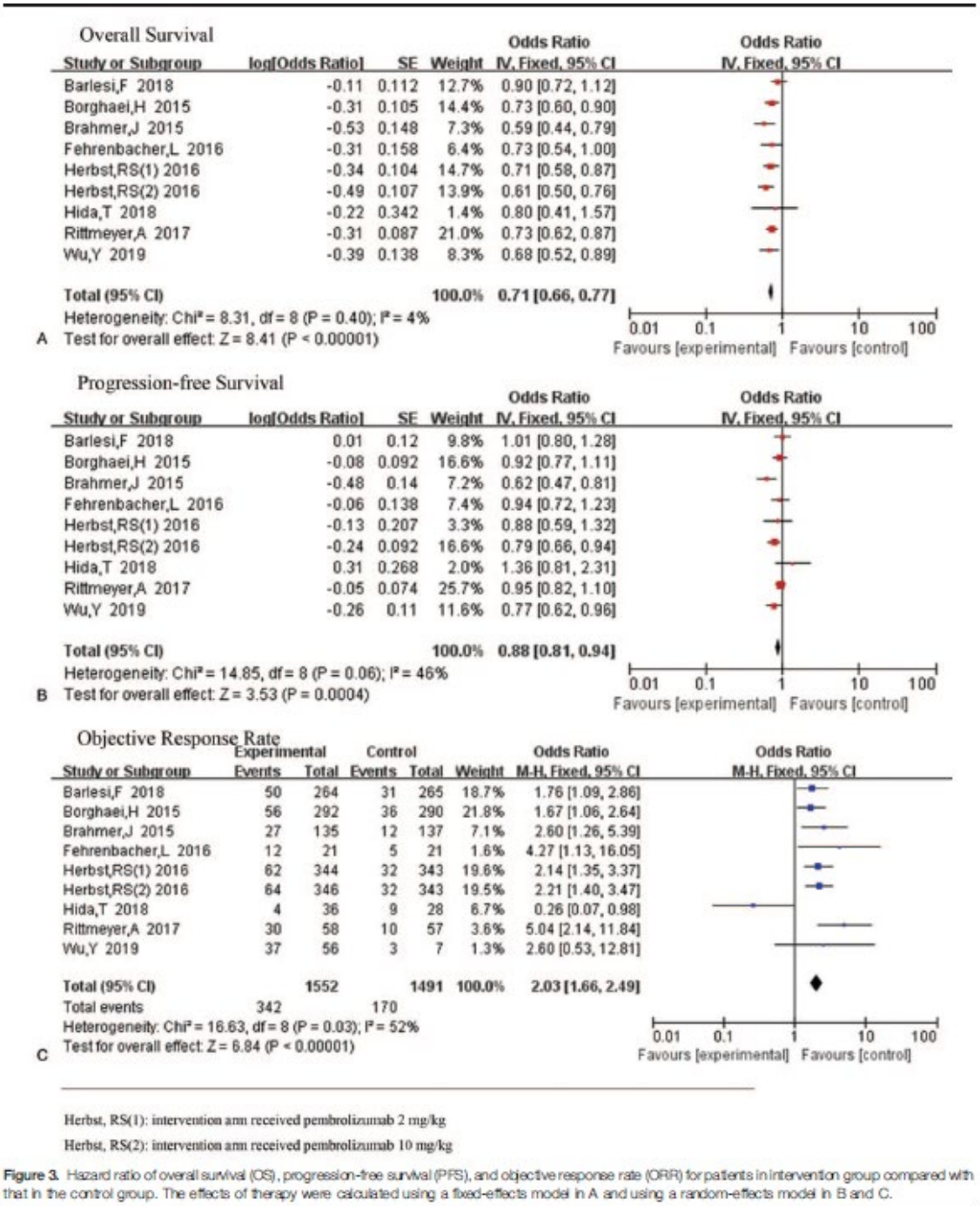


Figure 3. Hazard ratio of overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and objective response rate (ORR) for patients in intervention group compared with that in the control group. The effects of therapy were calculated using a fixed-effects model in A and using a random-effects model in B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

SR mit vergleichbarer Fragestellung und Ergebnissen:

- Wang et al., 2021 [11], Yang et al., 2021 [15]; Ma et al. 2021 [7], Wagner et al. 2020 [10], Yang et al. 2022 [14], Zhang et al. 2022 [16]; Bozcuk, H. et al., 2021 [1].

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie Leitlinie, 2024 [5,6].

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

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langversion 3.0

Zielsetzung/Fragestellung

- Unterstützung von Ärzten, betroffenen Patienten und Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom bei medizinischen Entscheidungendurch evidenzbasierte und formal konsentierte 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:

- Zu den unter Kapitel 3 aufgeführten Schlüsselfragen wurden systematische Recherchen durchgeführt. Da die Bearbeitung des Kapitels im Rahmen der Version 3 nicht abgeschlossen werden konnte, sondern dies erst im Rahmen der Aktualisierung zur Version 4 (2024) erfolgt, werden die Suchstrategien, Suchergebnisse sowie die Bewertung der eingeschlossenen Publikationen im Report zur Version 4 dokumentiert.
- Für zusätzlich berücksichtigte Arzneimittelstudien zu den Therapieempfehlungen in den Stadien SCLC und NSCLC wurde auf die Recherchen und Bewertungen zurückgeriffen, die im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) zur Verfügung standen (siehe Kapitel 11.1). Die Bewertungen erfolgten hier auf der Grundlage der GRADE-Systematik (siehe https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208779/ bzw. auch https://www.ebm-netzwerk.de/de/serviceressourcen/ebm-glossar) durch das OL-Office (Gregor Wenzel und Halina Kirsch). Diese Bewertung ist in den entsprechenden Evidenztabellen abgebildet

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/0), 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

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

Empfehlungen

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

8.84	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad **A**	NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im 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**	[1003], [1004], [1005], [1006], [1007], [810], [1008]	
	Starker Konsens	

8.85	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad **A**	NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und ohne Kontraindikationen gegenüber einer Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie, soll ein PD1-bzw. PD-L1 Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence **1b**	[810]	
	Starker Konsens	

8.86	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV mit einer PD-L1 Expression ≥50% und ECOG 0-2 ohne Kontraindikation, die in der Erstlinie einen Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie erhalten haben, sollte für die Zweitlinie eine platinbasierte Chemotherapie angeboten werden. Therapieoptionen sind: Cis-oder Carboplatin + Taxan oder Gemcitabine oder Vinorelbin.	
	Starker Konsens	

8.87	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad **0**	Bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit ECOG 2 ohne Kontraindikationen gegenüber einer Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann • Atezolizumab oder Nivolumab (unabhängig vom PD-L1 Status oder • Pembrolizumab (PD-L1 ≥1%) in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence **5**		
	Starker Konsens	

8.88	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad **B**	NSCLC-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. Eine Drittlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten, mit einer Monotherapie wie Gemcitabine oder Vinorelbine, kann bei gutem ECOG (0-1) angeboten werden	
Level of Evidence **1b**	[1008]	
	Konsens	

8.89	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad **0**	Bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV, die als Zweitlinientherapie eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, kann Docetaxel +/- Ramucirumab angeboten werden.	
Level of Evidence **1b**	[810], [1009]	
	Starker Konsens	

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

8.102	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad **B**	NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV mit ECOG 0-2 ohne Kontraindikationen sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden. Diese richtet sich nach der erfolgten Erstlinientherapie.	
Level of Evidence **1b**	[1063], [1064], [1065], [1009], [1010], [1066], [1067], [1068]	
	Starker Konsens	

8.103	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad **B**	NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV mit einer PD-L1 Expression ≥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: • Cis- oder Carboplatin, Pemetrexed, Gemcitabin oder Vinorelbin • Carboplatin, (nab-) Paclitaxel ± Bevacizumab	
Level of Evidence **1b**	[1069], [1065]	
	Starker Konsens	

8.104	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad **B**	NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV, die in der Erstlinie eine Immunchemotherapie erhalten haben, sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden. Therapieoptionen sind: • Docetaxel ± Nintedanib oder Ramucirumab • Pemetrexed	
Level of Evidence **1b**		
	Starker Konsens	

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

8.107	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad **A**	Bei NSCLC Stadium IV und Vorliegen einer typischen aktivierenden EGFR-Mutation (del 19, L858R) soll Patienten mit ECOG 0-2 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	
Level of Evidence **1a**	[1094], [1095], [1096], [1097], [1098], [1099], [1100], [1101], [1102], [1103], [1104], [1105], [1106]	
	Starker Konsens	

8.108	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad **B**	Bei NSCLC Stadium IV sollte bei Exon 19 deletierten Tumoren aufgrund der Überlebensdaten bevorzugt Osimertinib in der Erstlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence **1b**	[1107]	
	Starker Konsens	

8.109	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei NSCLC Stadium IV mit L858R-Mutationen sollte aufgrund der Überlebens- und/oder Wirksamkeitsdaten die Auswahl des Erstlinien-TKI von Effektivität und Toxizität der zugelassenen TKI (Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab, Erlotinib in Kombination mit Ramucirumab) abhängig gemacht werden.	
	Starker Konsens	

8.110	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei NSCLC Stadium IV und Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation sollte bei Patienten mit ECOG 3 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.111	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei NSCLC Stadium IV und Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation kann bei Patienten mit ECOG 4 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.112	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad **B**	Patienten mit NSCLC Stadium IV und uncommon mutations im EGFR der Gruppe 1 sollte die Behandlung mit den EGFR-TKI Osimertinib oder Afatinib angeboten werden.	
Level of Evidence **3b**	[1105], [1108], [1109]	
	Starker Konsens	

8.113	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad **A**	Bei Patienten mit NSCLC Stadium IV mit EGFR T790M soll die Behandlung mit dem EGFR-TKI Osimertinib angeboten werden.	
Level of Evidence **1b**	[1110]	
	Starker Konsens	

8.114	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad **A**	Bei NSCLC Stadium IV mit Exon-20-Insertionsmutation soll nach Versagen einer platinhaltigen Erstlinienkombinationstherapie eine zielgerichtete Behandlung angeboten werden - zugelassen derzeit (02/2022) ist Amivantamab.	
Level of Evidence **3a**	[1111]	
	Starker Konsens	

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

8.115	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad **A**	Bei NSCLC Stadium IV mit 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**	[1117], [1132]	
	Starker Konsens	

8.116	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei Nachweis von Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten EGFR positive NSCLC-Patienten Stadium IV 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	

8.117	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei oligoprogredienten Fällen sollte eine adäquate Bildgebung und ZNS-MRT erfolgen und die Möglichkeit einer Lokaltherapie 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	

8.118	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei fehlendem Nachweis einer erworbenen EGFR-T790M-Mutation und fehlendem Nachweis von weiteren therapierbaren genetischen Alterationen sollte bei EGFR+ NSCLC Stadium IV analog zur Erstlinientherapie bei Wildtyp-Patienten vorgegangen werden.	
	Starker Konsens	

8.119	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Als Chemoimmuntherapie kann bei Patienten mit ECOG 0-1 insbesondere eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.120	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Im Falle einer SCLC-Transformation sollte eine Therapie mit Platin-Etoposid erwogen werden.	
	Starker Konsens	

Tabelle 30: Empfehlungen zu Biopsie und Rebiopsie bei einer akquirierten EGFR-TKI-Resistenz

Empfehlungen zu Biopsie und Rebiopsie bei einer akquirierten EGFR-TKI-Resistenz (siehe Kapitel 6.6.10)
Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz sowie akquirierter Resistenz nach ALK-, ROS1- oder RET-Inhibitor-Therapie sollte eine Gewinnung von Tumorzellmaterial zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.
Bei akquirierter TKI-Resistenz und negativer Biopsie oder klinisch nicht vertretbarer Biopsie in Bezug auf den Resistenzmechanismus sollte ergänzend eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.

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

8.121	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad **A**	Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie die Therapie mit einem zugelassenen ZNS-wirksamen ALK-Inhibitor (bevorzugt Alectinib, Brigatinib oder Lorlatinib) angeboten werden.	
Level of Evidence **1b**	[1146], [1147], [1148], [1149], [1150], [1151], [1152], [1153], [1154], [1155], [1156], [1157]	
	Starker Konsens	

8.122	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei akquirierter Resistenz auf einen ALK-Inhibitor sollte eine umfassende Resistenztestung erfolgen. Das Ergebnis der Resistenztestung sollte bei der Auswahl des nachfolgenden ALK-Inhibitors berücksichtigt werden.	
	Starker Konsens	

8.6.5.2 Zweitlinientherapie nach Versagen einer platinbasierten Standardchemotherapie

8.123	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad **A**	ALK positiven NSCLC-Patienten Stadium IV 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 8.6.5.1)	
Level of Evidence **1b**	[1159], [1093], [1160]	
	Starker Konsens	

8.6.5.3 Therapie nach Crizotinib-Versagen

8.124	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad **A**	ALK-Inhibitoren der zweiten oder dritten Generation sollen ALK-positiven NSCLC-Patienten Stadium IV bei Crizotinib-Versagen angeboten werden.	
Level of Evidence **1b**	[1161]	
	Starker Konsens	

8.125	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei NSCLC Stadium IV mit akquirierter ALK-TKI-Resistenz sollte vor Wechsel der Systemtherapie eine Gewebebiopsie und/oder eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

8.126	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potenziell therapierbar sind, sollten ALK positive NSCLC-Patienten Stadium IV in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potenziell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden.	
	Starker Konsens	

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

8.127	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei oligoprogredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokaltherapie interdisziplinär geprüft werden.	
	Starker Konsens	

8.128	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Bei ALK+ NSCLC-Patienten Stadium IV mit Versagen eines Zweitgeneration-TKI (Ceritinib, Alectinib, Brigatinib) soll die Behandlung mit dem Drittgenerations-ALK-Inhibitor Lorlatinib angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[1170]	
	Starker Konsens	

8.129	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten ALK+ NSCLC-Patienten Stadium IV 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	

8.6.5.5 Therapie nach Versagen der zugelassenen ALK-Inhibitoren

8.130	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei oligoprogredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokaltherapie 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	

8.131	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten ALK+ NSCLC-Patienten Stadium IV 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	

8.132	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B/0	Nach Ausschöpfen der molekular zielgerichteten Therapieoptionen sollte bei ALK+ NSCLC-Patienten Stadium IV 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	[1159], [971], [1033]	
	Starker Konsens	

8.6.14 Flowcharts zum NSCLC Stadium IV

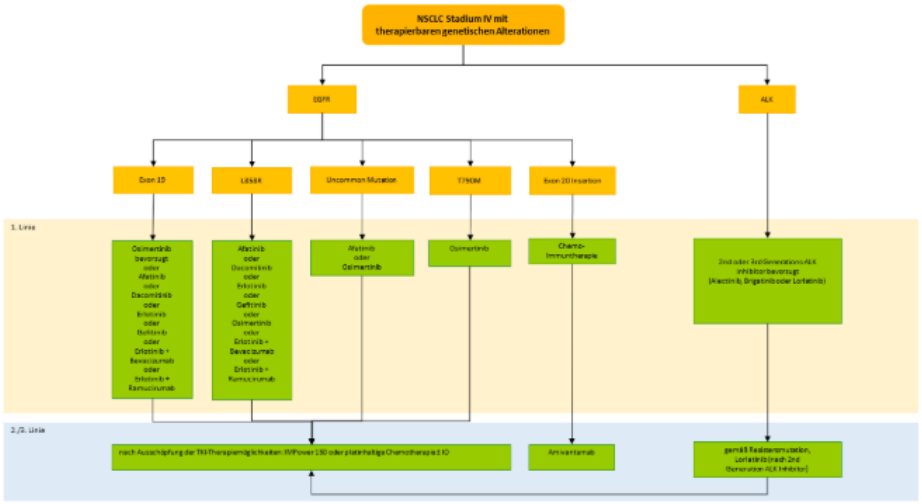


Abbildung 18: Flowchart NSCLC IV mit therapierbaren Treibermutationen - EGFR & ALK

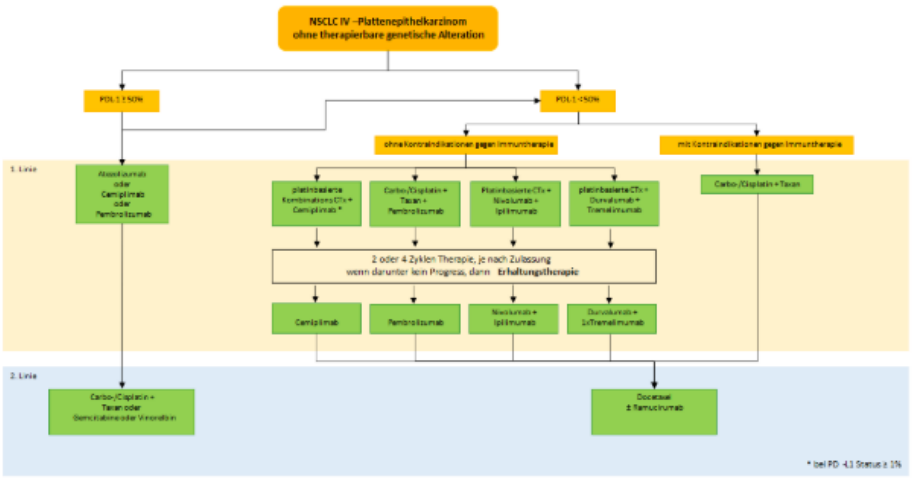


Abbildung 20: Flowchart NSCLC IV Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare Treibermutationen

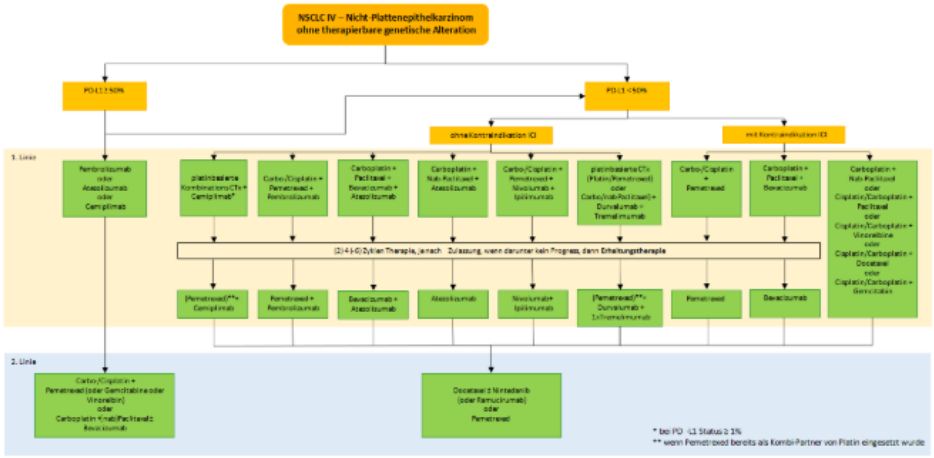


Abbildung 21: Flowchart NSCLC IV Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alteration (modifiziert 2024)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [9].
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

- 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:

- Last updated: 26 July 2023

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

Empfehlungen

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

- **Squamous non-small-cell lung cancer → No targetable mutations, PD-L1 less than 50%:**

For people who have disease progression after initial treatment with platinum double chemotherapy, recommended treatment options are:

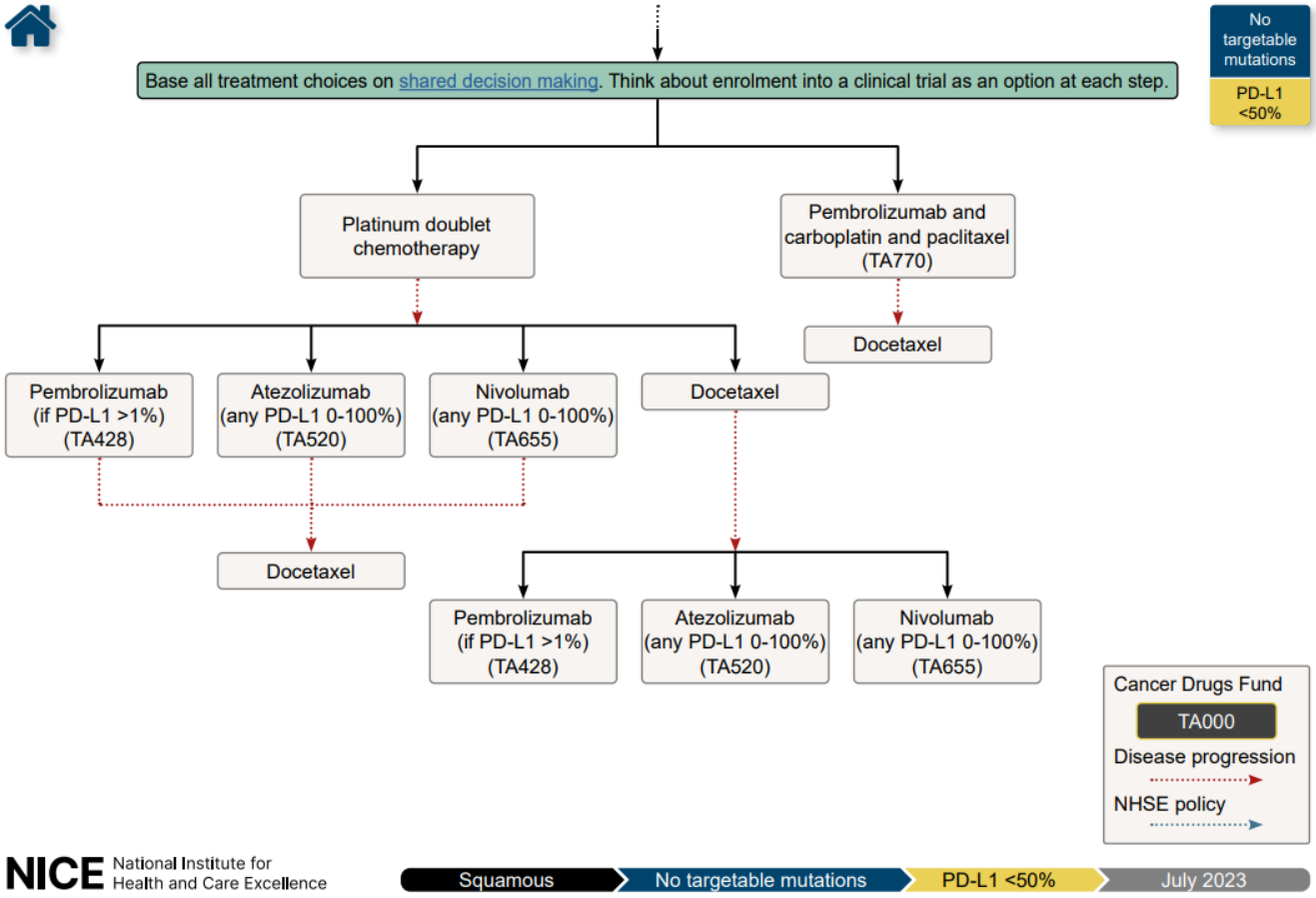
- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab (if PD-L1 above 1%) or
- the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab (any PD-L1 0% to 100%) or
- the NICE technology appraisal guidance on nivolumab (any PD-L1 0% to 100%) or
- docetaxel.

For people who have had initial treatment with platinum doublet chemotherapy and who have disease progression after treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab, atezolizumab or nivolumab, the only recommended treatment option is docetaxel.

For people who have had initial treatment with platinum doublet chemotherapy and who have disease progression after treatment with docetaxel, recommended treatment options are:

- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab (if PD-L1 above 1%) or
- the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab (any PD-L1 0% to 100%) or
- the NICE technology appraisal guidance on nivolumab (any PD-L1 0% to 100%).

For people who have disease progression after initial treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel, the only recommended treatment option is docetaxel.

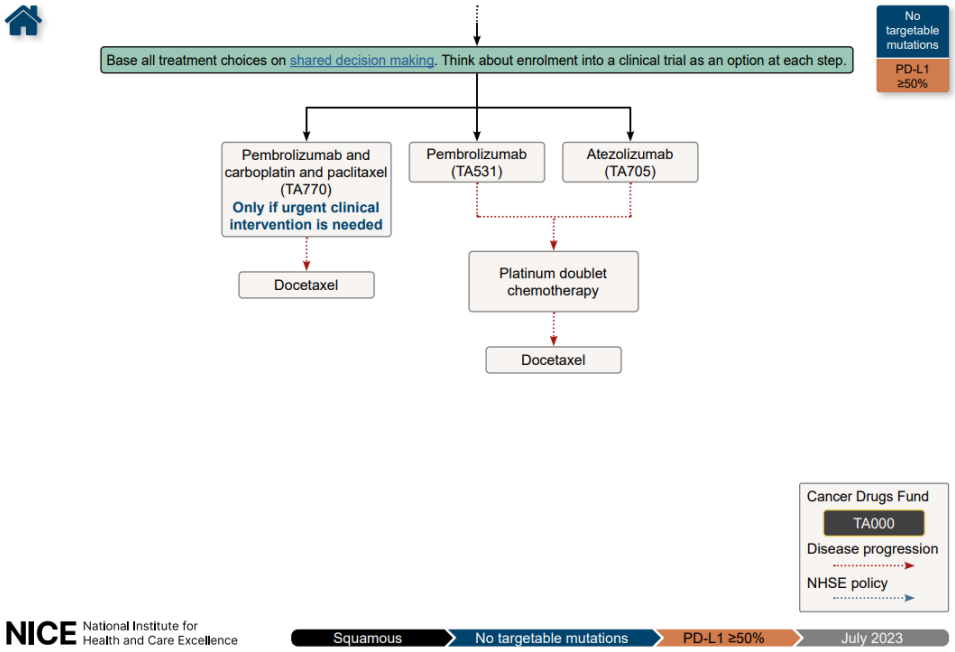


- **Squamous non-small-cell lung cancer → No targetable mutations, PD-L1 50% or higher**

For people who have disease progression after initial treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel, the only recommended treatment option is docetaxel.

For people who have disease progression after initial treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab or atezolizumab, the only recommended treatment option is platinum doublet chemotherapy.

For people who have disease progression after platinum doublet chemotherapy, the only recommended treatment option is docetaxel.



- **Non-squamous non-small-cell lung cancer → No targetable mutations, PD-L1 less than 50%**

For people who have disease progression after initial treatment with platinum doublet chemotherapy, the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin, pemetrexed and carboplatin, or after pemetrexed maintenance, recommended treatment options are:

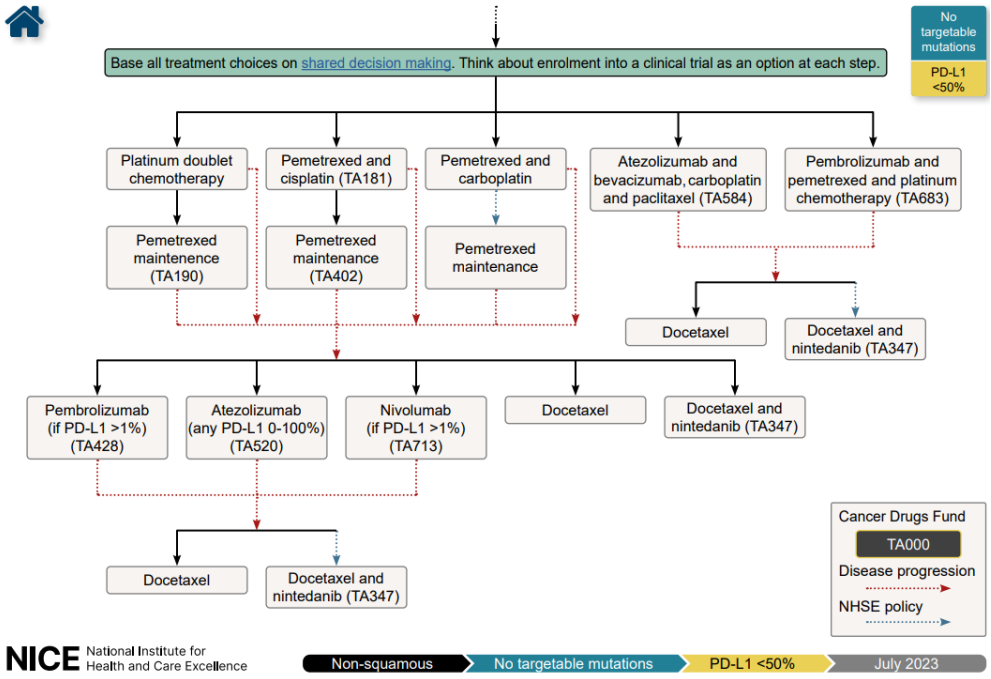
- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab (if PD-l1 above 1%) or
- the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab (any PD-L1 0% to 100%) or
- the NICE technology appraisal guidance on nivolumab (if PD-L1 above 1%) or
- docetaxel or
- the NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib.

For people who have disease progression after treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab, atezolizumab or nivolumab, recommended treatment options are:

- docetaxel or
- the NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib (NHS England policy).

For people who have disease progression after initial treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab and bevacizumab, carboplatin and paclitaxel or pembrolizumab and pemetrexed and platinum chemotherapy, recommended treatment options are:

- docetaxel or
- the NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib (NHS England policy).



- **Non-squamous non-small-cell lung cancer → No targetable mutations, PD-L1 50% or higher**

For people who have disease progression after initial treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab and pemetrexed and platinum chemotherapy, recommended treatment options are:

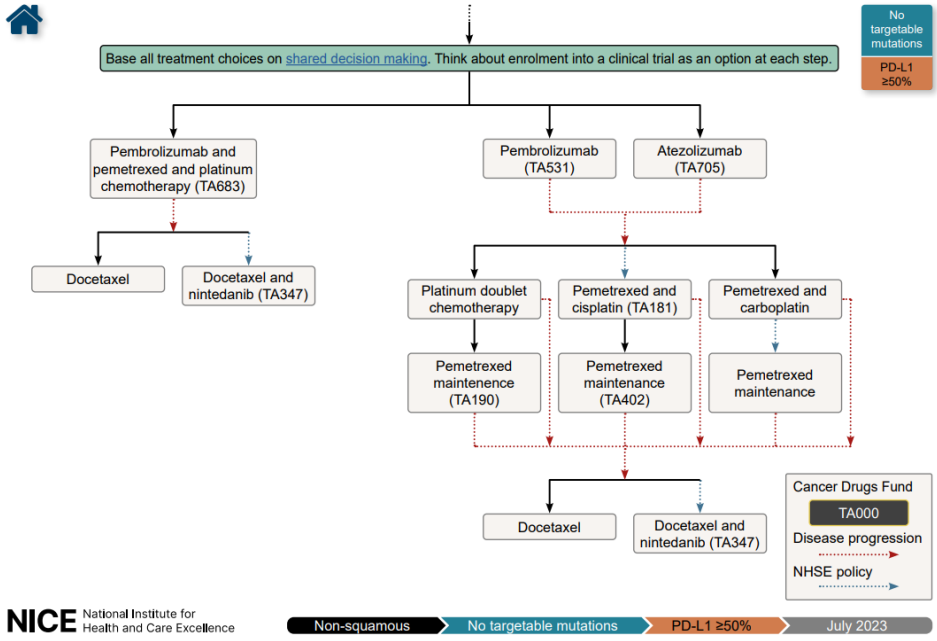
- docetaxel or
- the NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib (NHS England policy).

For people who have disease progression after initial treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab or atezolizumab, recommended treatment options are:

- platinum doublet therapy or
- the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin (NHS England policy) or
- pemetrexed and carboplatin.

For people who have disease progression after treatment with platinum doublet chemotherapy, the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin, pemetrexed and carboplatin, or after pemetrexed maintenance, recommended treatment options are:

- docetaxel or
- the NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib (NHS England policy).



For people who have disease progression after initial treatment with platinum doublet chemotherapy, recommended treatment options are:

- the NICE technology appraisal guidance on afatinib or
- the NICE technology appraisal guidance on erlotinib.

For people who are T970M positive and have disease progression after initial treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on afatinib, dacomitinib, erlotinib or gefitinib, the only recommended treatment option is the NICE technology appraisal guidance on osimertinib.

For people who have disease progression after initial treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib or osimertinib, or after follow-up treatment with osimertinib (for people who are T970M positive), recommended treatment options are:

- platinum doublet chemotherapy or
- the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin (NHS England policy) or
- pemetrexed and carboplatin or

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

For people who have disease progression after treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab and bevacizumab, carboplatin and paclitaxel, recommended treatment options are:

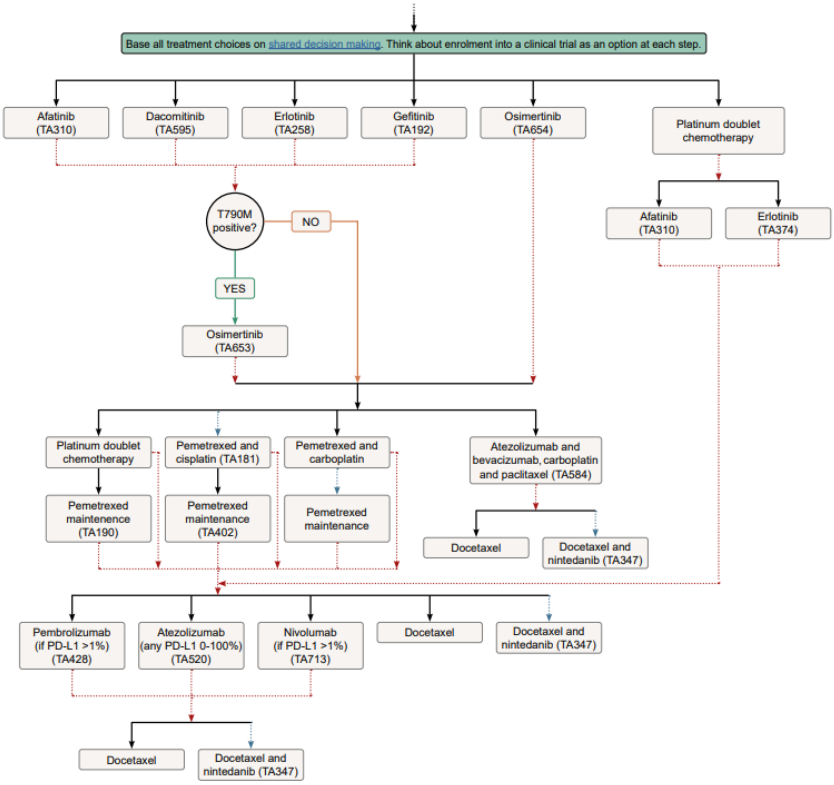
- docetaxel or
- the NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib (NHS England policy).

For people who have disease progression after follow-up treatment with platinum doublet chemotherapy, the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin, pemetrexed and carboplatin, or after pemetrexed maintenance, or after initial platinum doublet chemotherapy and follow-up treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on afatinib or erlotinib, recommended treatment options are:

- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab (if PD-L1 above 1%) or
- the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab (any PD-L1 0% to 100%) or
- the NICE technology appraisal guidance on nivolumab (if PD-L1 above 1%) or
- docetaxel or
- the NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib (NHS England policy).

For people who have disease progression after treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab, atezolizumab or nivolumab, recommended treatment options are:

- docetaxel or
- the NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib (NHS England policy).



- **Non-squamous non-small cell lung cancer, ALK positive**

For people who have disease progression after initial treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on brigatinib, alectinib or ceritinib, the only recommended treatment option is the NICE technology appraisal guidance on lorlatinib (NHS England policy for follow-up treatment to brigatinib).

For people who have disease progression after initial treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on crizotinib, recommended treatment options are:

- the NICE technology appraisal guidance on brigatinib or
- the NICE technology appraisal guidance on ceritinib.

For people who have had initial treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on crizotinib and who have disease progression after follow-up treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on brigatinib or ceritinib, the only recommended treatment option is the NICE technology appraisal guidance on lorlatinib.

For people who have disease progression after treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on lorlatinib, recommended treatment options are:

- platinum doublet chemotherapy or
- the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin (NHS England policy) or

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

For people who have disease progression after initial treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab and bevacizumab, carboplatin and paclitaxel, recommended treatment options are:

- docetaxel or
- the NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib (NHS England policy).

For people who have had treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on lorlatinib and who have disease progression after follow-up treatment with platinum doublet chemotherapy, the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin, pemetrexed and carboplatin, or after pemetrexed maintenance, recommended treatment options are:

- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab (if PD-L1 above 1%) or
- the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab (any PD-L1 0% to 100%) or
- the NICE technology appraisal guidance on nivolumab (if PD-L1 above 1%) or
- docetaxel or
- the NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib (NHS England policy).

For people who have disease progression after treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab, atezolizumab or nivolumab, recommended treatment options are:

- docetaxel or
- the NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib (NHS England policy).

For people who have disease progression after initial treatment with platinum doublet chemotherapy, the recommended treatment options are:

- the NICE technology appraisal guidance on crizotinib or
- the NICE technology appraisal guidance on brigatinib.

For people who have had initial treatment with platinum doublet chemotherapy and who have disease progression after follow-up treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on crizotinib, the recommended treatment options are:

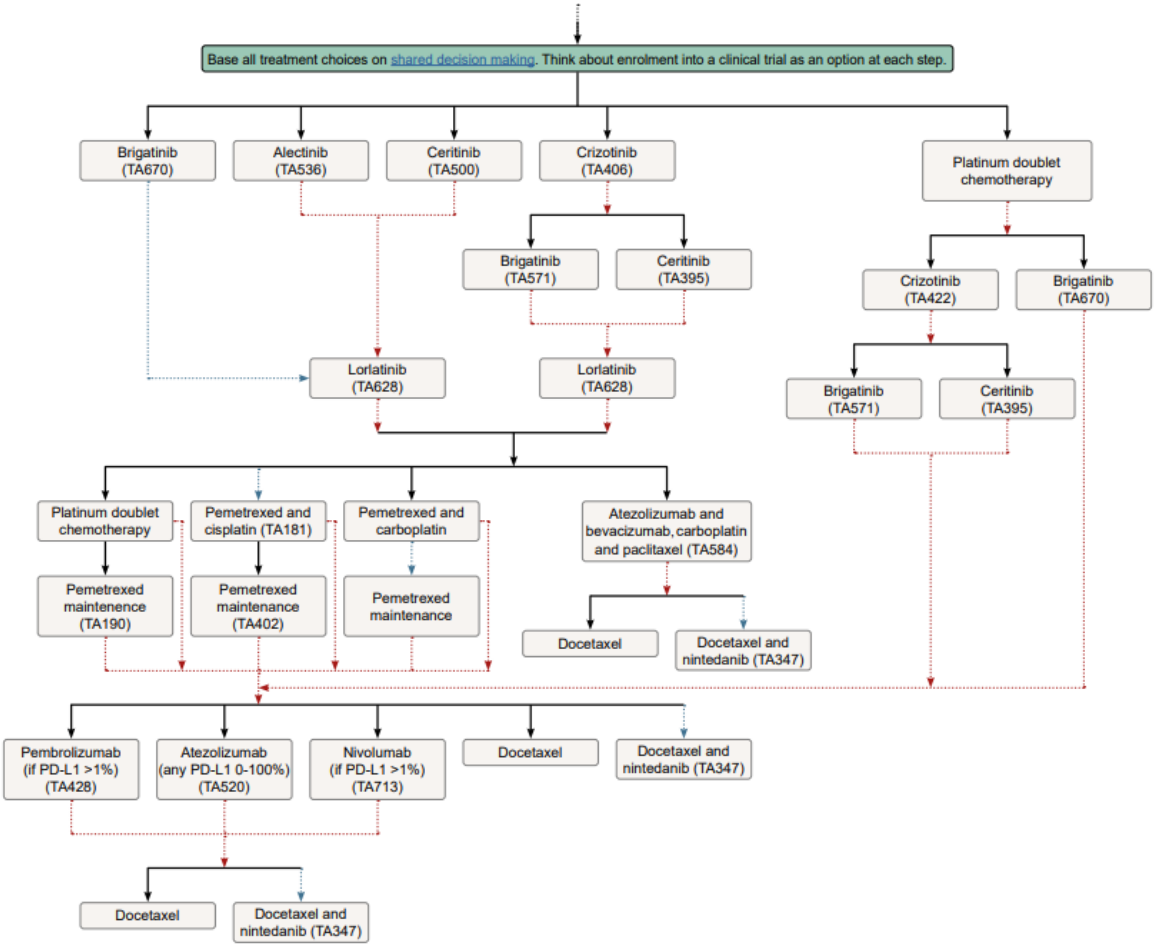
- the NICE technology appraisal guidance on brigatinib or
- the NICE technology appraisal guidance on ceritinib.

For people who have had initial treatment with platinum doublet chemotherapy followed by treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on brigatinib, or treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on crizotinib followed by the NICE technology appraisal guidance on brigatinib or ceritinib, recommended treatment options are:

- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab (if PD-L1 above 1%) or
- the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab (any PD-L1 0% to 100%) or
- the NICE technology appraisal guidance on nivolumab (if PD-L1 above 1%) or
- docetaxel or
- the NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib (NHS England policy).

For people who have disease progression after treatment in line with the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab, atezolizumab or nivolumab, recommended treatment options are:

- docetaxel or
- the NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib (NHS England policy).



Jaiyesimi IA et al., 2024 [4].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Therapy for Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.3.

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations for patients with stage IV non–small cell lung cancer (NSCLC) without driver alterations.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- This guideline consolidates all previous updates and reflects the body of evidence informing this guideline topi
- latest time frame spanning February to October 2023

LoE/GoR

- GRADE

Recommendations

Second-Line Treatment

What are the most effective second-line and subsequent treatment options for patients with good performance status				
Patients previously treated with immune checkpoint therapy without chemotherapy	5.0. Clinicians should offer platinum doublet chemotherapy	Informal consensus	Low	Strong
Patients previously treated with chemotherapy and immune checkpoint therapy	5.1. Clinicians should offer docetaxel with or without ramucirumab if the patient has already received platinum-based chemotherapy	Evidence-based	Low	Strong
	5.2. Clinicians may offer pemetrexed or gemcitabine if the patient has already received platinum-based chemotherapy	Evidence-based	Low	Weak

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; nab, nanoparticle albumin-bound; NSCLC, non–small cell lung cancer; PS, performance status; S, strong; TPS, tumor proportion score.

Jaiyesimi IA et al., 2024 [3].

Therapy for Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.3

Fragestellung

To provide evidence-based recommendations for patients with stage IV non–small cell lung cancer with driver alterations.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- 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:

- This guideline consolidates all previous updates and reflects the body of evidence informing this guideline topic
- latest time frame spanning February to October 2023

LoE/SoE:

- GRADE

Recommendations:

- Second-Line and Subsequent Therapies

Clinical question 2: What are the most effective second-line and subsequent treatment options for patients based on the driver alterations:				
NOTE: Due to development of potentially targetable resistance mechanisms, every effort should be made to assess for presence of new mutation by tissue and/or blood NGS testing. If patients have received all targeted options, or if no targeted options are available, clinicians may offer standard therapy following the non-driver alteration guideline				
EGFR	Exon 19 deletion, exon 21 L858R substitution			
	2.1. For patients that develop *EGFR* T790M resistance alterations in tumor after first- or second-generation *EGFR* TKIs, clinicians should offer osimertinib	Evidence-based	High	Strong
	2.2. For patients who have progressed on osimertinib or other EGFR TKIs without emergent T790M or other targetable alterations, clinicians should offer platinum-based chemotherapy following the non-driver alteration guideline	Evidence-based	Moderate	Strong
	Qualifying statement: Anti-PD-(L)1 agents with platinum chemotherapy are not recommended although other emerging combination strategies may be considered and are discussed in manuscript			
	Others			
	2.3. For patients with an exon 20 insertion alteration who have received prior treatment with platinum chemotherapy, clinicians may offer treatment with amivantamab	Evidence-based	Low	Strong
ALK	2.4. For patients who have previously received crizotinib, clinicians should offer alectinib, brigatinib, or ceritinib and may offer lorlatinib	Evidence-based	Moderate	Strong
	2.5. For patients who have previously received other *ALK* inhibitors including alectinib or brigatinib, clinicians may offer lorlatinib	Evidence-based	Low	Strong

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2023) am 27.11.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"] OR [mh ^"Lung Neoplasms"]
2	(((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	nsclc*:ti,ab,kw
6	#1 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Nov 2018 to present

Systematic Reviews in PubMed am 27.11.2023

verwendete Suchfilter:
Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[majr]
2	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0]
3	#2 AND ((((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab])
4	#1 OR (#3)
5	(#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR ((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR

#	Suchfrage
	papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	((#5) AND ("2018/11/01"[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] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 27.11.2023

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
3	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0] OR Lung[ti]
4	(#3) AND ((((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab])
5	#1 OR #2 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(((#6) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 27.11.2023

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

Referenzen

1. **Bozcuk H, Artaç M, Mutlu H, Sever Ö, Yıldırım M.** Programmed death-1 or programmed death ligand-1 inhibitors? A meta-analysis of differential efficacy as compared to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. J Oncol Pharm Pract 2021;27(2):405-413.
2. **Chen S, Mo W, Jiang W, Zhou S, Gan H, Yu Q.** The benefit and risk of PD-1/PD-L1 inhibitors plus anti-angiogenic agents as second or later-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and single-arm meta-analysis of prospective clinical trials. Front Immunol 2023;14:1218258.
3. **Jaiyesimi IA, Leighl NB, Ismaila N, Alluri K, Florez N, Gadgeel S, et al.** Therapy for stage IV non-small cell lung cancer with driver alterations: ASCO living guideline, version 2023.3. J Clin Oncol 2024:JCO2302744.
4. **Jaiyesimi IA, Leighl NB, Ismaila N, Alluri K, Florez N, Gadgeel S, et al.** Therapy for stage IV non-small cell lung cancer without driver alterations: ASCO living guideline, version 2023.3. J Clin Oncol 2024:JCO2302746.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 25.03.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_3.0.pdf.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langversion 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 25.03.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
7. **Ma L, Jin G, Yao K, Yang Y, Chang R, Wang W, et al.** Safety and efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 inhibitors compared with docetaxel for NSCLC: a systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol 2021;12:699892.
8. **Nagaraju C, Vaidya G, Jain AS, Nair AP, Chandrappa S, Srinivasa C, et al.** Overall survival prediction of docetaxel-based second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Oman Med J 2022;37(5):e419.
9. **National Institute for Health Care and Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. Last updated: 26.07.2023. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 27.11.2023]. (NICE guideline; Band 122). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573.
10. **Wagner G, Stollenwerk HK, Klerings I, Pecherstorfer M, Gartlehner G, Singer J.** Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic literature review. Oncoimmunology 2020;9(1):1774314.

11. **Wang DD, Shaver LG, Shi FY, Wei JJ, Qin TZ, Wang SZ, et al.** Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 immunotherapies for non-small cell lung cancer: a network meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2021;25(7):2866-2884.

12. **Wang Y, Han H, Zhang F, Lv T, Zhan P, Ye M, et al.** Immune checkpoint inhibitors alone vs immune checkpoint inhibitors-combined chemotherapy for NSCLC patients with high PD-L1 expression: a network meta-analysis. Br J Cancer 2022;127(5):948-956.

13. **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.

14. **Yang W, Xuan B, Chen M, Li X, He J, Si H, et al.** Comparison of efficacy and safety between immunotherapy and docetaxel monotherapy in NSCLC patients. Front Oncol 2022;12:883514.

15. **Yang Y, Luo H, Zheng XL, Ge H.** The optimal immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Transl Oncol 2021;23(6):1117-1127.

16. **Zhang H, Zhang L, Chen K, Chen G.** Efficacy and safety of nivolumab for advanced/recurrent non-small-cell lung cancer: an up-to-date meta-analysis of large-scale phase III randomized controlled trials. Future Oncol 2022;18(32):3667-3675.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021

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

Verfahrens-Nr.: 2024-B-062-z

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)
Sachverständige	
Datum	3. Mai 2024

Indikation
Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie. Patientinnen und Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollten zudem zielgerichtete Therapien erhalten haben.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung Standard der Therapie von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie ist eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Die Therapieindikation richtet sich nach dem Allgemeinzustand, der Biologie der Erkrankung, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischer Komorbidität und der Patientenpräferenz. Wir gehen heute davon aus, dass Pat. in dieser Behandlungssituation auch bereits eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erhalten haben. **Z. n. Platin-basierter Immunchemotherapie** - Docetaxel, allein oder in Kombination mit Angiogenese-Inhibitoren (Nintedanib, Ramucirumab) - Weitere Zytostatika, z. B. Pemetrexed - Afatinib beim Plattenepithelkarzinom - ggf. Wiederholung der Erstlinientherapie bei Pat. mit gutem Ansprechen und einem längeren Therapie-freien Intervall zwischen Ende der Erstlinientherapie und dem Rezidiv als Patienten-individuelles Konzept

- Zielgerichtete Therapie, falls noch nicht eingesetzt, bei diesen Aberrationen (alphabetische Reihenfolge) BRAFV600E-Mutation, aktivierende HER2-Mutationen, $KRAS^{G12C}$-Mutation, c-METex14 Mutation, NTRK-Genfusionen, RET-Alterationen, ROS1-Translokation

Z. n. molekular zielgerichteter Therapie und Z. n. Platin-basierter Immunchemotherapie

- ALK-Translokation: Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib oder anderer ALK-Inhibitor
- EGFR-Mutation: Osimertinib, falls bisher nicht eingesetzt
- bei anderen Aberrationen (alphabetische Reihenfolge): Therapie wie unter Z. n. Platin-basierter Immunchemotherapie

Bei einer Oligoprogression unter einer laufenden Erhaltungstherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Pembrolizumab, Atezolizumab, Cemiplimab, Nivolumab+Ipilimumab) kann eine Fortsetzung des ICI und eine Bestrahlung der oligoprogredienten Metastase angeboten werden.

Fragestellung

Der therapeutische Standard hat sich seit unserer letzten gutachterlichen Expertise zur Zweitlinientherapie des NSCLC nicht grundlegend geändert .

Stand des Wissens

Z. n. Platin-basierter Immunchemotherapie

Die Optionen für die Zweitlinientherapie sind vielfältig [1-3]. Bei fehlender Option einer molekular stratifizierten Therapie kann die Evidenz folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Fast alle zugelassenen Arzneimittel wurden gegen Docetaxel nach einer ausschließlichen Chemotherapie (ohne Immuncheckpoint-Inhibitoren) in der Erstlinie getestet. Hintergrund dieser Vergleichstherapien ist, dass für Doxetaxel eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Best Supportive Care gezeigt worden war. Daten aus direkt vergleichenden Studien oder aus Studien zu Sequenztherapien mit den neuen Substanzen liegen noch nicht vor. Keine der Zweitlinientherapiestudien wurde nach dem aktuellen Standard, einer Chemotherapie + Immuncheckpoint-Inhibitor, geprüft.
- Die im Rezidiv zugelassenen, gegen PD-1 bzw. PD-L1 gerichteten Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Nivolumab und Pembrolizumab wurden in den Zulassungsstudien nach Chemo- und nicht nach Immun- bzw. Immunchemotherapie getestet. Unklar ist die Wirksamkeit, wenn ein Checkpoint-Inhibitor schon in einer früheren Therapiephase eingesetzt wurde. Deshalb wird die Zweitlinientherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor nach Erstlinientherapie mit einem Arzneimittel aus dieser Substanzklasse derzeit nicht empfohlen. Ausnahme können Pat. mit gutem Ansprechen und einem längeren, Therapie-freien Intervall zwischen Ende der Erstlinientherapie und dem Rezidiv sein.
- Bei Pat. mit Adenokarzinom führte die Kombination von Docetaxel mit dem antiangiogen wirksamen Inhibitor Nintedanib zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,83; median 2,3 Monate). Der Einfluss von Nintedanib auf die klinische Symptomatik ist gering.
- Der antiangiogen wirksame Antikörper Ramucirumab führte in Kombination mit Docetaxel bei Pat. in der Zweitlinientherapie des NSCLC, unabhängig von der Histologie, zu einer

statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,86; median 1,2 Monate). Symptomatik und Lebensqualität werden nicht signifikant beeinflusst.

- Afatinib und Erlotinib sind, unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus, zugelassen für Pat. mit Plattenepithelkarzinom nach Versagen einer Platin-haltigen Chemotherapie. In einer randomisierten Studie wurde Afatinib versus Erlotinib getestet. Afatinib führte zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,82; median 1,1 Monate) und des progressionsfreien Überlebens, nicht der Remissionsrate. Diarrhoe und Stomatitis im CTCAE Grad $\geq$3/4 traten häufiger unter Afatinib, Exanthem (Rash) häufiger unter Erlotinib auf. Die FDA hat diese Indikation für Erlotinib im Jahr 2016 gestrichen. De facto wird Erlotinib in der Zweitlinientherapie in Deutschland nicht mehr, und Afatinib nur selten eingesetzt.
- Eine potenzielle neue Option wird sich durch den Einsatz des Antikörper-Drug-Konjugates Datopotamab-Deruxtecan eröffnen.

Z. n. molekular zielgerichteter Therapie und Z. n. Platin-basierter Immunchemotherapie

Für einige zielgerichtet behandelbaren, genetischen Alterationen sind Zweitlinientherapien zugelassen. Diese sind:

- ALK-Translokation: Die Wahl der Zweitlinientherapie ist abhängig von der Erstlinie. Wirksam und zugelassen nach Vorbehandlung mit einem TKI sind:
- Alectinib
- Brigatinib
- Lorlatinib
- EGFR-Mutation: Osimertinib, falls nicht in der Erstlinientherapie eingesetzt.

Bei Treiber-mutierten NSCLC sollten eine erneute Überprüfung der Histologie und des Mutationsstatus erfolgen und zunächst alle zielgerichteten Optionen, ggf. unter Berücksichtigung der Ergebnisse von On-Target-Resistenzmechanismen überprüft werden, bevor eine Therapie wie bei Patienten ohne molekulare Stratifikationsmerkmale eingesetzt wird.

Bei einer Oligoprogression unter einer laufenden Erhaltungstherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Pembrolizumab, Atezolizumab, Cemiplimab, Nivolumab+Ipilimumab) kann eine Fortsetzung des ICI und eine Bestrahlung der oligoprogredienten Metastase angeboten werden.

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

Ja, das ist unter dem Begriff der Therapie nach ärztlicher Maßgabe zusammengefasst.

Referenzliste:

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2022. https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, November 2022, https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-007OL.html
3. Non-small lung cancer, Version 5.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2024.

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

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

Verfahrens-Nr.: 2024-B-062-z

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	8. April 2024

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie. Patientinnen und Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollten zudem zielgerichtete Therapien erhalten haben.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? *(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*
• Die in der Fragestellung angesprochene platinbasierte Systemtherapie bei NSCLC erfolgt heute im Rahmen eines Therapiekonzepts, zu dem auch Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) in Form einer kombinierten Immunchemotherapie oder primär als Monotherapie bei hoher PD-L1-Expression (> 50 % TC, > 10 % IC*) gehören. Als Standard der Zweitlinientherapie nach platinbasierter Chemotherapie ist Docetaxel +/- Antiangiogenese-Inhibitor (Nintedanib**, Ramucirumab) oder Pemetrexed** etabliert. • Wurde auf eine Einbeziehung von ICI in der Erstlinientherapie verzichtet, ist die Immunmono-therapie mit den hierfür zugelassenen PD1/PD-L1-Inhibitoren als Standard anzusehen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen (1, 2). • Bei Zustand nach zielgerichteter Therapie genomischer Alterationen (EGFR, ALK) und platinbasierter Chemotherapie existiert mangels aussagekräftiger Studien kein Behandlungs-standard, es werden individuelle Therapieentscheidungen nach Diskussion im Tumorboard empfohlen (Details siehe unten). *gilt für Atezolizumab; **nur bei nicht-plattenepithelialem NSCLC

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Aussagen zur weiteren Therapie nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie sind dadurch limitiert, dass die Zulassungsstudien mit Docetaxel sämtlich vor der Verfügbarkeit von ICI in der Erstlinie durchgeführt wurden. Unter dieser Einschränkung sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Details der Vortherapien
2. Histologie: Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen ist Pemetrexed eine Alternative zu Docetaxel. Pemetrexed erscheint allerdings nach neueren, retrospektiven Analysen bei TTF-1-negativen Tumoren weniger effektiv.
3. Komorbiditäten sind in der Zielpopulation häufig und spielen bei der Abwägung von Nutzen und Risiko eine zentrale Rolle, das gilt insbesondere für die Entscheidung zur Kombination mit Antiangiogenese-Inhibitoren, die die Rate unerwünschter Wirkungen erhöht. Nintedanib (3) ist aufgrund der Studienergebnisse nur bei Adenokarzinomen zugelassen.
4. Der Ersteinsatz von ICI in der Zweitlinientherapie zeigte im Vergleich zur erneuten Chemotherapie unabhängig vom PD-L1-Status Vorteile sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens als auch der UAW (1, 2).
5. Bei den häufigeren, zielgerichtet therapierbaren genomischen Alterationen des NSCLC (EGFR-Mutation, ALK-Translokation) besteht die aussichtsreichste Zweitlinientherapie in der Nutzung weiterer Optionen der gezielten Therapie, soweit verfügbar, oder dem Einschluss in Studien. Sowohl die primäre Chemotherapie bei nicht bekanntem Mutationsstatus als auch die Therapie mit ICI zeigte in dieser Population meist enttäuschende Ergebnisse; die einzige prospektiv untersuchte Alternative mit Hinweisen auf positive Effekte bei Patientinnen und Patienten mit den genannten Mutationen war die Viererkombination aus Atezolizumab, Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel (4). Wenngleich nur eingeschränkt auf die Fragestellung anwendbar, bieten diese Daten Hinweise, die bei individuellen Entscheidungen berücksichtigt werden können.

Die Zweitlinientherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed nach Immunchemotherapie entspricht den Empfehlungen der aktuellen nationalen Leitlinienversion (5). Allerdings zeigen aktuelle Daten aus der Versorgungspraxis, dass bereits die Erstlinientherapie bei einem erheblichen Anteil älterer Patientinnen und Patienten vorzeitig abgebrochen werden muss (6). Dies ist ein erneuter Hinweis darauf, dass wichtige Patientengruppen in den Zulassungsstudien unterrepräsentiert sind.

Referenzliste:

1. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373(2):123–35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627.
2. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet (London, England) 2016; 387(10027):1540–50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.

3. 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(17):1627–39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643.

4. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 2018; 378(24):2288–301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948.

5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lun-genkarzinoms; Langversion 3.0; AWMF-Registernummer: 020/007OL. Berlin; März 2024. Ver-fügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/.

6. Ferentinos K, Volmerig J, Nilius G, Jaeger B; Koziorowski A, Stoever I, Christoph D. Addressing systemic first line therapies in elderly lung cancer patients is critical. Oncol Res Treat 2024;47(Suppl. 1):133-4. doi: 10.1159/000535363.