



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

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

Vorgang: 2023-B-265 Amivantamab

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

Amivantamab

[Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC nach Progress mit drittgenerations-TKI, Exon19-Deletion oder Exon21-Substitutionsmutationen des EGFR]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“ • Arzneimittel zur Behandlung des NSCLCs mit aktivierenden ALK-, ROS1-, BRAF-, KRAS G12C-, METex14-, RET-Mutationen wurden nicht berücksichtigt. • Arzneimittel zur Behandlung des NSCLCs mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	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: • Atezolizumab (nicht-plattenepithelial, Erstlinie): Beschluss vom 02.04.2020 • Atezolizumab (EGFR-Mutation, nach Chemotherapie): Beschluss vom 16.03.2018 • Osimertinib (EGFR-Mutation, nach EGFR-TKI): Beschluss vom 19.10.2017 Richtlinien: 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-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu prüfende Arzneimittel:	
Amivantamab L01FX18 Rybrevant	<u>Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)) und Exon19-Deletionen oder Exon21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der dritten Generation beinhaltete.
Zytostatika:	
Carboplatin L01XA02 generisch	Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Docetaxel L01CD02 generisch	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt.
Etoposid L01CB01	Kombinationstherapie folgender Malignome:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Riboposid	– Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %), [...]
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...].
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Paclitaxel L01CD01 generisch	<u>Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC):</u> 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 ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. 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 nichtkleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.
Vindesin	Kombinationschemotherapie:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
L01CA03 Eldesine	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 generisch	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).
Proteinkinase-Inhibitoren:	
Gefitinib L01XE02 Iressa®	IRESSA ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK (siehe Abschnitt 4.4).
Osimertinib L01XE35 Tagrisso®	TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur: - Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC.
Antikörper:	
Atezolizumab L01XC32 Tecentriq	<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</u> Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Tecentriq bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen 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). [...]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-265 (Amivantamab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 21. November 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	9
Referenzen	42

Abkürzungsverzeichnis

AWMF Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

ECRI ECRI Guidelines Trust

EGFR Epidermal Growth Factor Receptor

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss

GIN Guidelines International Network

GoR Grade of Recommendations

GRADE Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HR Hazard Ratio

ICI Immuncheckpointinhibitor

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

KI Konfidenzintervall

LoE Level of Evidence

NICE National Institute for Health and Care Excellence

NSCLC Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

OR Odds Ratio

ORR Gesamtansprechrates

OS Gesamtüberleben

PD-L1 Programmed death-ligand 1

PRS Progressionsfreies Überleben

RCT Randomisierte kontrollierte Studie

RR Relatives Risiko

SCLC kleinzelliges Lungenkarzinom

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

TKI Tyrosinkinasase-Inhibitor

TRAE Treatment-related adverse event

TRIP Turn Research into Practice Database

WHO World Health Organization

1 Indikation

Fortgeschrittenes NSCLC mit EGFR-Mutation nach Vortherapie

Hinweis zur Synopse: Evidenz zu METex14-Skipping wurde in der Evidenzsynopse nicht berücksichtigt.

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.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.06.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 2468 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Nachträglich wurde die aktualisierte Leitlinie von NICE von Juli 2023 und eine neue Version der deutschen S3-Leitlinie identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 10 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Qian X et al., 2022 [8].

Efficacy of immune checkpoint inhibitors in EGFR-Mutant NSCLC patients with EGFR-TKI resistance: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The purpose of this meta-analysis was to evaluate the efficacy of ICIs alone and in combination therapies in patients with advanced NSCLC resistant to EGFR-TKI

Methodik

Population:

- NSCLC patients with EGFR mutation who experienced disease progression after TKI treatment

Intervention:

- any PD-1/PD-L1 inhibitor single drug and its combination with immunotherapy, chemotherapy, targeted therapy or antiangiogenic therapy

Komparator:

- docetaxel single drug or combined chemotherapy

Endpunkte:

- median OS, median PFS, ORR, and safety

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, the Cochrane Library, Web of Science, EMBASE, and MEDLINE. The retrieval time limit was from the establishment of each database to 10 March 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane bias risk assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs with 4,292 patients

Charakteristika der Population:

Study (year)	Phase	Sample size	Female	Non-smokers (%)	EGFR mutation	Intervention arm (n)	Control arm (n)	Median OS (mo)	Median PFS (mo)	ORR (%)
Checkmate057 (2015)	III	582	263	20	82	Nivolumab (44)	Docetaxel (38)	12.2 vs. 9.4	2.3 vs. 4.2	NG
KEYNOTE-010 (2016)	II/III	1034	400	18	86	Pembrolizumab (60)	Docetaxel (26)	10.4 ^a vs. 12.7 ^b vs. 8.5	5* vs. 5.2 ^b vs. 4.1	NG
OAK (2017)	III	850	330	18	85	Atezolizumab (42)	Docetaxel (43)	13.8 vs. 9.6	NG	NG
PROLUNG (2020)	II	78	50	43	25	pembrolizumab + docetaxel (12)	Docetaxel (13)	8.3 vs. 13.1	6.8 vs. 3.5	58.3 vs. 23.1
IMpower150 (2022)	III	1202	482	20	123	A: Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel (34) B: Atezolizumab + Carboplatin + Paclitaxel (45)	Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel (44)	26.1 vs. 21.4 vs. 20.3	10.2 vs. 6.9 vs. 7.1	70.6 vs. 35.6 vs. 41.9
ORIENT-31 (2022)	III	444	261	70	444	A: Sintilimab + IBI305 + Pemetrexed + Cisplatin (148) B: Sintilimab + Placebo2 + Pemetrexed + Cisplatin (145)	Placebo1 + Placebo2 + Pemetrexed + Cisplatin (151)	NG	6.9 vs. 5.6 vs. 4.3	43.9 vs. 33.1 vs. 25.2
WJOG8515L (2022)	II	102	59	56	102	Nivolumab (52)	Carboplatin + Pemetrexed (50)	20.7 vs. 19.9	1.7 vs. 5.6	9.6 vs. 36.0

^aPembrolizumab, 2 mg/kg arm.

^bPembrolizumab, 10 mg/kg arm.

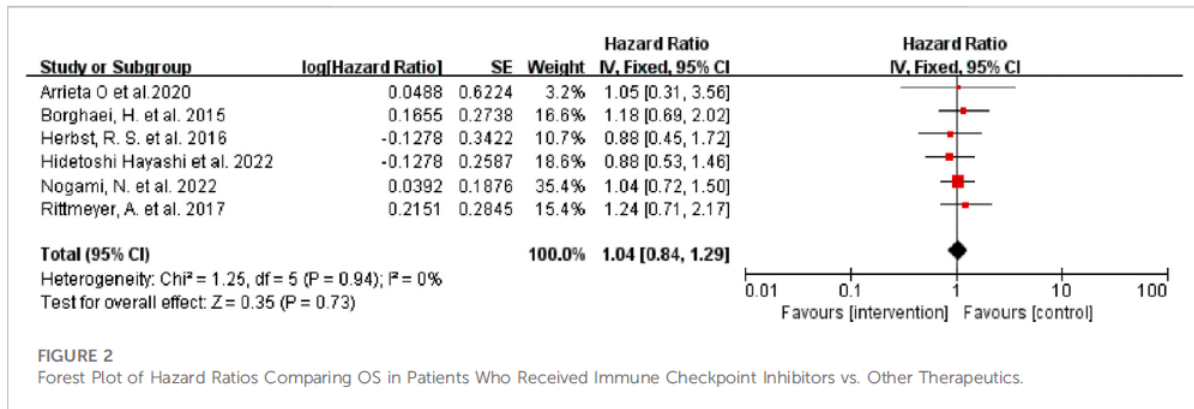
NG, not given; IBI305, Biosimilar

Qualität der Studien:

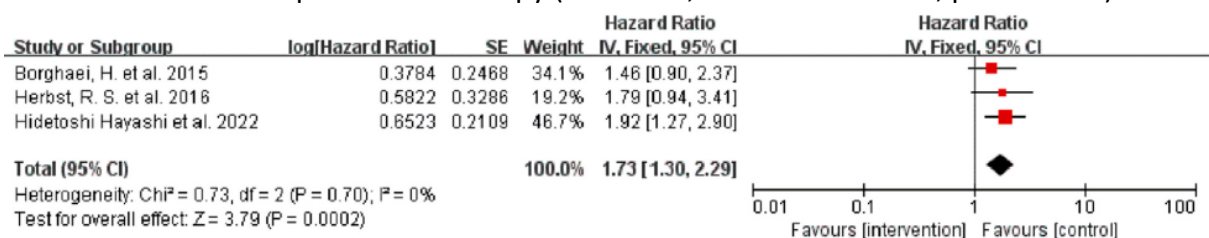
Study	Arriola O et al. 2020	Borghaei, H. et al. 2015	Herbst, R. S. et al. 2016	Hidetoshi Hayashi et al. 2022	Nogami, N. et al. 2022	Rittmeyer, A. et al. 2017	S. Lu et al. 2022
Random sequence generation (selection bias)	?	?	?	?	?	+	+
Allocation concealment (selection bias)	?	?	?	?	?	+	+
Blinding of participants and personnel (performance bias)	?	?	?	?	?	+	+
Blinding of outcome assessment (detection bias)	?	?	?	?	?	+	+
Incomplete outcome data (attrition bias)	?	?	?	?	?	+	+
Selective reporting (reporting bias)	?	?	?	?	?	+	+
Other bias	?	?	?	?	?	+	+

Studienergebnisse:

- Overall Survival: The results showed that there was no significant difference in median OS between the intervention group and the control group (HR = 1.04, 95% CI: 0.84–1.29, p = 0.73), regardless of whether the intervention was monotherapy or combination therapy.



- PFS: Six of the seven studies reported the median PFS of patients, and one did not. In the monotherapy group, there was no improvement in PFS, and traditional chemotherapy showed better efficacy ($HR = 1.73$, 95% CI: 1.30–2.29, $p = 0.0002$). The pooled results showed that ICI-based combination therapy could prolong PFS, with a pooled HR of 0.62 (95% CI: 0.45–0.86, $p = 0.004$). Subgroup analysis according to the specific administration scheme showed that ICI plus chemotherapy was beneficial with respect to PFS. Notably, the effect of ICI plus antiangiogenesis agents plus chemotherapy was better than ICI plus chemotherapy ($HR = 0.49$, 95% CI: 0.37–0.64, $p < 0.00001$).



Summary Hazard Ratios in monotherapy group

- Analysen nach Therapieregimen

Outcome indicator	Treatment	Subgroup	No. of studies	Test for overall effect			Heterogeneity	
				HR/OR	95% CI	p value	I ²	p value
PFS	Combination therapy	Total	3	0.62	0.45–0.86	0.004	8%	0.34
		ICI + Chemotherapy	3	0.77	0.61–0.98	0.03	41%	0.19
		ICI + Anti-angiogenesis agents + Chemotherapy	2	0.49	0.37–0.64	<0.00001	0%	0.53
OS	Monotherapy	Total	4	1.04	0.79–1.37	0.79	0%	0.74
	Combination therapy	Total	2	1.04	0.73–1.48	0.82	0%	0.99
		ICI + Chemotherapy	2	1.14	0.73–1.80	0.56	0%	0.88
		ICI + Anti-angiogenesis agents + Chemotherapy	1	0.91	0.53–1.59	0.73	-	-
ORR	Combination therapy	Total	3	1.84	1.28–2.66	0.001	0%	0.49
		ICI + Chemotherapy	3	1.36	0.90–2.07	0.15	44%	0.17
		ICI + Anti-angiogenesis agents + Chemotherapy	2	2.53	1.64–3.91	<0.00001	0%	0.47

- Adverse Events: We investigated all-grade treatment-related adverse events (TRAEs), grade ≥ 3 TRAEs, and TRAEs leading to discontinuation of included studies. Compared with traditional chemotherapy, ICI monotherapy did not cause more serious adverse reactions, whether all-grade TRAEs ($RR = 0.78$, 95% CI: 0.75–0.82, $p < 0.00001$), grade ≥ 3

TRAEs (RR = 0.34, 95% CI: 0.24–0.47, $p < 0.00001$), or TRAEs leading to discontinuation (RR = 0.55, 95% CI: 0.33–0.90, $p = 0.02$). There was no significant difference in the frequency of all-grade TRAEs (RR = 1.01, 95% CI: 0.96–1.06, $p = 0.70$) and grade ≥ 3 TRAEs (RR = 1.01, 95% CI: 0.84–1.20, $p = 0.95$) between the combination therapy and chemotherapy groups; however, combination therapy was associated with more TRAEs leading to discontinuation (RR = 2.00, 95% CI: 1.18–3.40, $p = 0.01$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, compared with chemotherapy, ICI monotherapy as a second-line or third-line treatment did not significantly improve the survival of patients with EGFR-TKI resistant NSCLC according to the data analyzed. For patients with EGFR mutation, based on the reports included in this study, the expression state of PD-L1 does not have a significant impact on the effect of monotherapy. In PD-L1+ patients, combination therapy has shown good efficacy. Further investigation of the mechanisms of PD-L1 expression and drug resistance will help to guide subsequent immunotherapy. Combination therapy seems to play a better role than monotherapy; however, according to the results of our analysis, the efficacy of ICI combined with chemotherapy needs further study. The combination of ICIs with chemotherapy or antiangiogenic agents showed considerable efficacy. Owing to the limited sample size, the therapeutic value of this combination treatment scheme needs to be verified using more clinical trial data.

ICI-based combination therapy could be used as a follow-up treatment option for patients with EGFR-TKI-resistant NSCLC, especially the combination of ICIs with chemotherapy or antiangiogenic agents. There was no significant difference in all grade TRAEs between the combination group and the control group, but it should be emphasized that combination therapy was related to a higher incidence of TRAEs leading to discontinuation, which requires close attention.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [3].

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version 2.2, Juli 2023 (AWMF-Registernr. 020-007)

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 – Leitlinienreport [2].

Fragestellung

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Stiftung Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update: gezielte Aktualisierung der Version von 2018

- 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. Diese Version der S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig maximal jedoch 5 Jahre (2027).

Recherche/Suchzeitraum:

- Aktualisierung für den Zeitraum 2016-2022

LoE

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

GoR

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

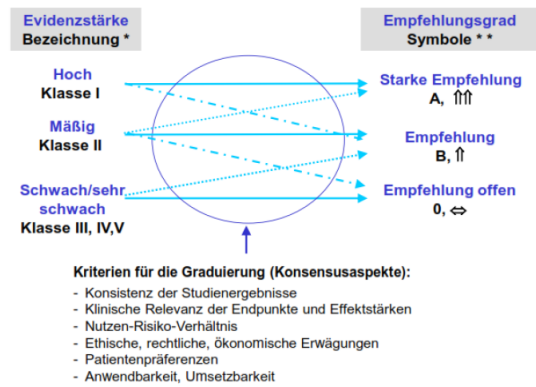


Abbildung 1: Schema zur Darstellung der Kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades.

*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten 'body of evidence', schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;

**: Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [1]

Empfehlungen

8.6.1 Allgemeine Prinzipien (inkl. molekul. Testung und Erhebung des Performance Status)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.65	Die mediane Überlebenszeit von Patienten im Stadium IIIB/IV beträgt bei unselektionierter Behandlung 8-18 Monate und ist deutlich günstiger bei der zielgerichteten Therapie von ausgewählten, therapeutisch angehbaren molekularen Veränderungen (Median bis > 4 Jahre). In dieser Situation sollte von Beginn der Behandlung an ein stabiler und zuverlässiger Betreuungskontext hergestellt werden. Dafür sollte auch der unmittelbare Zugang zu einem interdisziplinären Betreuungskonzept (z. B. in zertifizierten Krebszentren) ermöglicht werden.			EK
8.66	Neben der medizinischen Behandlung sollten die Möglichkeiten zur Rehabilitation, psychoonkologischen Unterstützung, Sozialberatung bzw. Unterstützung durch Selbsthilfegruppen und der frühen palliativen Therapie angesprochen werden.			EK
8.67	Im gesamten Krankheitsverlauf sollen bei Bedarf lokale Maßnahmen rasch eingeleitet werden, z.B. bei Hirnmetastasen, Pleuraerguss, drohender Querschnittslähmung, Bronchialobstruktion.			EK
8.68	Bei prätherapeutischer Vorstellung in einem interdisziplinären Zentrum sollte eine zeitnahe Entscheidungsfindung (möglichst innerhalb 10 Arbeitstagen nach Diagnosestellung) und -Umsetzung (interdisziplinäre Tumorkonferenz; Dokumentation der empfohlenen Therapie) gewährleistet sein.			EK
8.69	Vor Einleitung der Therapie soll der ECOG Performance Status erhoben werden.			EK
8.70	Vor Einleitung einer Therapie soll geprüft werden, ob eine OMD (oligometastatic disease) Situation mit einem potentiell kurativen Ansatz vorliegt.			EK

8.6.2 Systemtherapie (Erstlinie) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

8.6.2.1 Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und ECOG 0-1

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.71	Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, soll: - eine Monotherapie mit Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder - Pembrolizumab mit Chemotherapie oder Nivolumab und Ipilimumab mit Chemotherapie als Erstlinientherapie angeboten werden.	A	1b	[366]; [367]; [368]; [369]; [370]

8.6.2.2 Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1-Expression von $< 50\%$ und ECOG 0-1

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.72	Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 Expression $< 50\%$ sowie einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden, z.B. eine platinbasierte Kombinationschemotherapie mit Taxan kombiniert mit Pembrolizumab oder eine Therapie mit platinbasierter Chemotherapie und Nivolumab/Ipilimumab.	A	1b	[367]; [371]; [372]
8.73	Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) und Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden.	A	1	[373]; [253]; [374]; [375]; [376]; [377]; [378]; [379]; [380]; [381]

8.6.2.3 Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1-Expression von $\geq$ 50 % und ECOG 2

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.74	Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom und ECOG 2, welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq$ 50 % der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, sollte eine Monotherapie mit: • Atezolizumab ($\geq$ 50% der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder • Cemiplimab ($\geq$ 50% der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq$ 50% der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden.			EK

8.6.2.4 Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1-Expression von $<$ 50 % und ECOG 2

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.75	Bei Patienten mit ECOG 2 ohne wesentliche Komorbiditäten sollen platinbasierte Kombinationen, z. B. Carboplatin/Paclitaxel angeboten werden.	A	1a	[382]
8.76	Bei Patienten mit ECOG 2 mit Komorbiditäten, bei denen die Komorbiditäten eine platinhaltige Kombinationstherapie nicht erlauben, kann eine Monotherapie angeboten werden.			EK
8.77	Patienten mit Stadium IV NSCLC ECOG 2 können Immuntherapie bzw. Chemotherapie zusätzlich zu „Best Supportive Care“ angeboten werden.			EK

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.78	Bei NSCLC-Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie im UICC Stadium IV sowie ECOG 0-1, welche keine therapierbaren Mutationen und keine Kontraindikation gegenüber Checkpoint-Inhibitoren aufweisen, soll, unabhängig vom PD-L1 Status, in der Erstlinientherapie eine Immuntherapie angeboten werden. In der Regel erfolgt diese als Chemo-Immuntherapie: • Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und Pembrolizumab • Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab + Atezolizumab, alle 3 Wochen über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und Atezolizumab • Carboplatin + nab-Paclitaxel + Atezolizumab alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Atezolizumab • platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab + Ipilimumab über 2 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab +Ipilimumab über 2 Jahre	A	1a	[366]; [187]; [383]; [367]; [384]; [385]; [386]; [387]; [388]; [389]; [390]; [369]; [370]
8.79	Bei Patienten im Stadium IV mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, soll eine Monotherapie mit: • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden, sofern nicht patienten- oder tumorbezogene Gründe für eine Kombinationsbehandlung sprechen.	A	1	[366]; [367]; [368]
8.80	In aller Regel sollte nach 2 Zyklen (6 Wochen), spätestens aber nach 3 Zyklen (9 Wochen) eine radiologische Verlaufskontrolle erfolgen.		EK	



Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.81	Bei radiologischem Ansprechen oder Stabilisierung und entsprechender Verträglichkeit soll nach studienanaloger Zyklenzahl der platinhaltigen Chemo-/Immuntherapie eine Erhaltungstherapie erfolgen.	A	1a	[366]; [187]; [383]; [367]; [384]; [385]; [391]; [386]; [388]; [390]; [392]; [369]; [370]
8.82	Die Gesamtdauer der Chemo-ICI-Therapie bzw. der ICI-Monotherapie ist derzeit noch nicht hinreichend geklärt. Die Checkpointinhibitoren Pembrolizumab und Cemiplimab wurden in den zulassungsrelevanten Studien über zwei Jahre verabreicht. Eine Fortsetzung der Therapie über dieses Intervall hinaus kann bei weiter bestehender Tumorkontrolle und Verträglichkeit dem Patienten angeboten werden. Für Atezolizumab wurde in der Zulassungsstudie keine Begrenzung der Therapiedauer festgelegt.		EK	
8.83	<u>Patienten mit besonderen Risikofaktoren für eine ICI-basierte Therapie</u> Patienten mit Autoimmunerkrankungen und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine ICI (Kombinations-) Therapie angeboten werden, wenn die Autoimmunerkrankung nicht lebensbedrohlich und nicht aktiv ist. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig. Patienten mit kontrollierter Hepatitis B oder C oder einer kontrollierten HIV-Erkrankung und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine ICI (Kombinations-) Therapie angeboten werden. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.		EK	



Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.84	Patienten mit einem NSCLC im UICC Stadium IV und mit nichtplattenepithelialer Histologie, die für eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren nicht geeignet sind und einen guten Allgemeinzustand aufweisen (ECOG 0-1) sollen 4-6 Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie erhalten. Folgende Schemata werden empfohlen: • Cisplatin/Carboplatin+Pemetrexed über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, • Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei geeigneten Patienten, • Carboplatin + nab-Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Vinorelbine, • Cisplatin/Carboplatin + Docetaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabin.	A	1b	[153] ; [393] ; [394] ; [395] ; [396] ; [397] ; [398] ; [399] ; [400] ; [401] ; [402] ; [200] ; [203] ; [205] ; [403] ; [404] ; [405] ; [406] ; [407] ; [408] ; [409] ; [410] ; [411] ; [412] ; [413] ; [414] ; [415] ; [416]
8.85	Bei Patienten im Stadium IV mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und ECOG 2, welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, sollte eine Monotherapie mit: • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden.		EK	

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.86	Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Kombinations-Chemotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie soll eine Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten angeboten werden.	A	1b	[417]; [418]; [419]; [420]; [421]; [422]; [423]
8.87	Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und ohne Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie soll ein PD1-bzw. PD-L1 Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	A	1b	[422]
8.88	Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ und ECOG 0-2 ohne Kontraindikation, die in der Erstlinie einen Immuncheckpoint-Inhibitor mono erhalten haben, sollte für die Zweitlinie eine platinbasierte Chemotherapie angeboten werden. Therapieoptionen sind: Cis-oder Carboplatin + Taxan oder Gemcitabine oder Vinorelbin.	EK		
8.89	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit ECOG 2 ohne Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann Atezolizumab oder Nivolumab (unabhängig vom PD-L1 Status) oder Pembrolizumab (PD-L1 $\geq 1\%$) in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	0	5	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.90	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	0	1b	[423]
8.91	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV, die als Zweitlinientherapie eine Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, kann Docetaxel +/- Ramucirumab angeboten werden.	0	1b	[422]; [424]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.92	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom mit ECOG 0-2 ohne Kontraindikationen sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden. Diese richtet sich nach der erfolgten Erstlinientherapie.	B	1b	
8.93	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ und ECOG 0-2 ohne Kontraindikationen, die in der Erstlinie Atezolizumab oder Cemiplimab oder Pembrolizumab, erhalten haben, sollte für die Zweitlinie eine platinbasierte Chemotherapie angeboten werden. Therapieoptionen sind: • Cis- oder Carboplatin, Pemetrexed, Gemcitabin oder Vinorelbin • Carboplatin, (nab-) Paclitaxel $\pm$ Bevacizumab	A	1b	



Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.94	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, die in der Erstlinie eine Immunchemotherapie erhalten haben, sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden. Therapieoptionen sind: • Docetaxel ± Nintedanib oder Ramucirumab • Pemetrexed	B	1b	

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

8.6.6.1 Erstlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.95	Bei Vorliegen einer typischen aktivierenden EGFR-Mutation (del 19, L858R) soll Patient*innen mit ECOG 0-2 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	A	1a	[425]; [426]; [427]; [428]; [429]; [430]; [431]; [432]; [433]; [434]; [435]; [436]; [437]
8.96	Aufgrund der Überlebensdaten sollte bei Exon 19 deletierten Tumoren bevorzugt Osimertinib in der Erstlinientherapie angeboten werden.	B	1b	[438]
8.97	Aufgrund der Überlebens- und/oder Wirksamkeitsdaten bei L858R-Mutationen sollte 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.	EK		
8.98	Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation sollte bei Patienten mit ECOG 3 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	EK		
8.99	Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation kann bei Patienten mit ECOG 4 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	EK		
8.100	Bei Patienten mit uncommon mutations im EGFR der Gruppe 1 sollte die Behandlung mit den EGFR TKI Osimertinib oder Afatinib angeboten werden.	B	3b	[439]; [440]; [436]
8.101	Bei Patienten mit EGFR T790M soll die Behandlung mit dem EGFR TKI Osimertinib erfolgen.	A	1b	[441]
8.102	Bei Exon-20-Insertionsmutation soll nach Versagen einer platinhaltigen Erstlinienkombinationstherapie eine zielgerichtete Behandlung angeboten werden - zugelassen derzeit (02/22) ist Amivantamab.	A	3	[442]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.103	Bei Nachweis einer erworbenen EGFR-TKI-Resistenz durch Akquisition einer EGFR-T790M-Mutation und wenn Osimertinib nicht in der Erstlinie eingesetzt wurde, soll eine Therapie mit Osimertinib angeboten werden.	A	1b	[443]; [444]
8.104	Bei Nachweis von Resistenzmechanismen, die potenziell therapierbar sind, sollten Patienten 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.	EK		
8.105	Bei oligoproredienten Fällen sollte eine adäquate Bildgebung und ZNS-MRT erfolgen und die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS-Metastasen sollte eine adäquate Bildgebung von ZNS-Metastasen in regelmäßigen Abständen, z.B. alle 6 oder 12 Monate auch bei asymptomatischen Patienten erfolgen.	EK		
8.106	Bei fehlendem Nachweis einer erworbenen EGFR-T790M-Mutation und fehlendem Nachweis von weiteren therapierbaren genetischen Alterationen sollte analog zur Erstlinientherapie bei Wildtyp-Patienten vorgegangen werden.	EK		
8.107	Als Chemoimmuntherapie kann bei Patienten mit ECOG 0-1 insbesondere eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab angeboten werden.	EK		
8.108	Im Falle einer SCLC-Transformation sollte eine Therapie mit Platin-Etoposid erwogen werden.	EK		

8.6.14 Therapie bei sonstigen Treibermutationen beim NSCLC

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.134	In Anbetracht der Dynamik der Entwicklung neuer personalisierter Therapieansätze sollte angestrebt werden, dass jeder Patient mit NSCLC Stadium IV vor der Erstlinientherapieentscheidung eine umfassende NGS-basierte Molekulardiagnostik erhält. Bei Patienten mit Wildtypkonfiguration für EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600, NTRK, RET, METex14 sollte eine umfassende Genotypisierung auf weitere bekannte Treibermutationen stattfinden, um bei dem Nachweis einer solchen eine zielgerichtete Therapie im Rahmen der Zulassung (ggf. für weitere Mutationen mit zugelassenen Medikamenten), einer Studie oder im Off-Label-Use zu ermöglichen. Diese Analyse sollte insbesondere KRAS-Mutationen, HER2-Mutationen und MET-Amplifikationen beinhalten. Vor dem Hintergrund der dynamischen Entwicklung in der Präzisionsonkologie soll hierdurch eine umfassende Analyse von potenziell therapierbaren Treibermutationen und ein auf dem Ergebnis der Mutationsanalyse basierendes Therapieangebot an den Patienten (inklusive Thorax-Onkologisches Tumorboard und besonders die Aufnahme in klinische Studien) ermöglicht werden.			EK

Therapie des oligometastasierten NSCLC

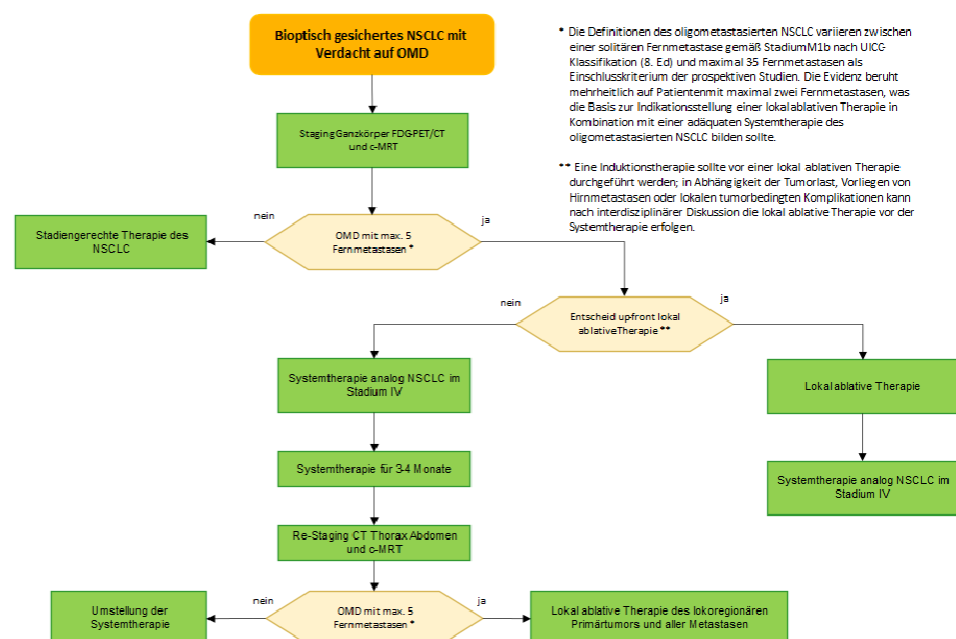


Abbildung 17: Therapie des oligometastasierten NSCLC

8.6.16 Flowcharts zum NSCLC Stadium IV

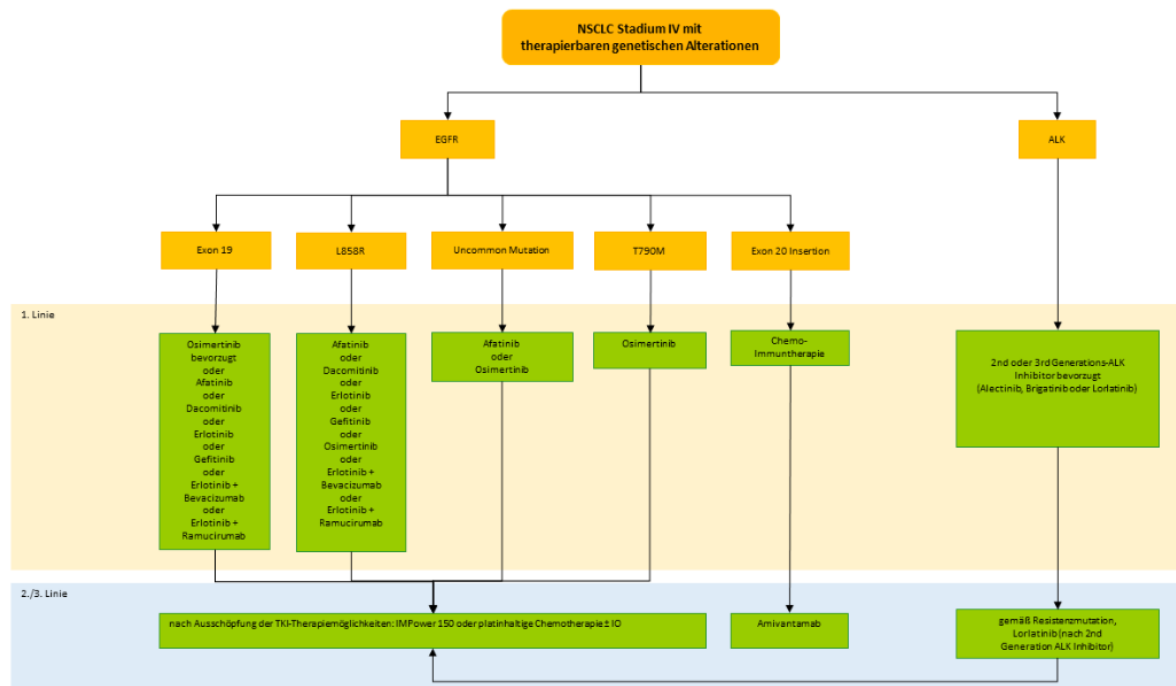


Abbildung 18: Flowchart NSCLC IV mit therapierbaren Treibermutationen - EGFR & ALK

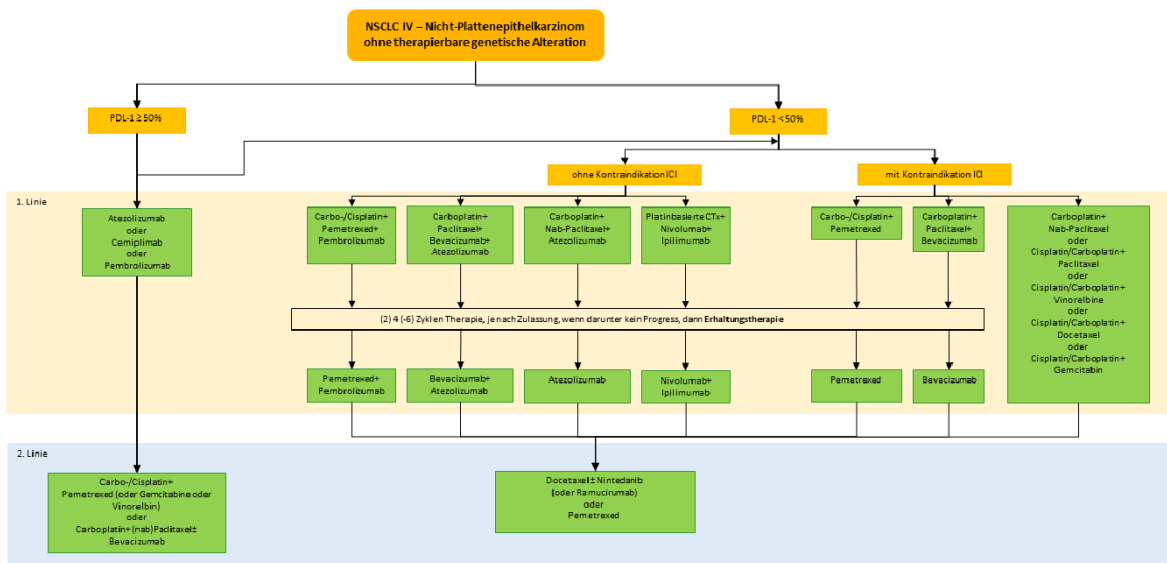


Abbildung 20: Flowchart NSCLC IV Nicht- Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare Treibermutationen

NSCLC IV – Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alteration

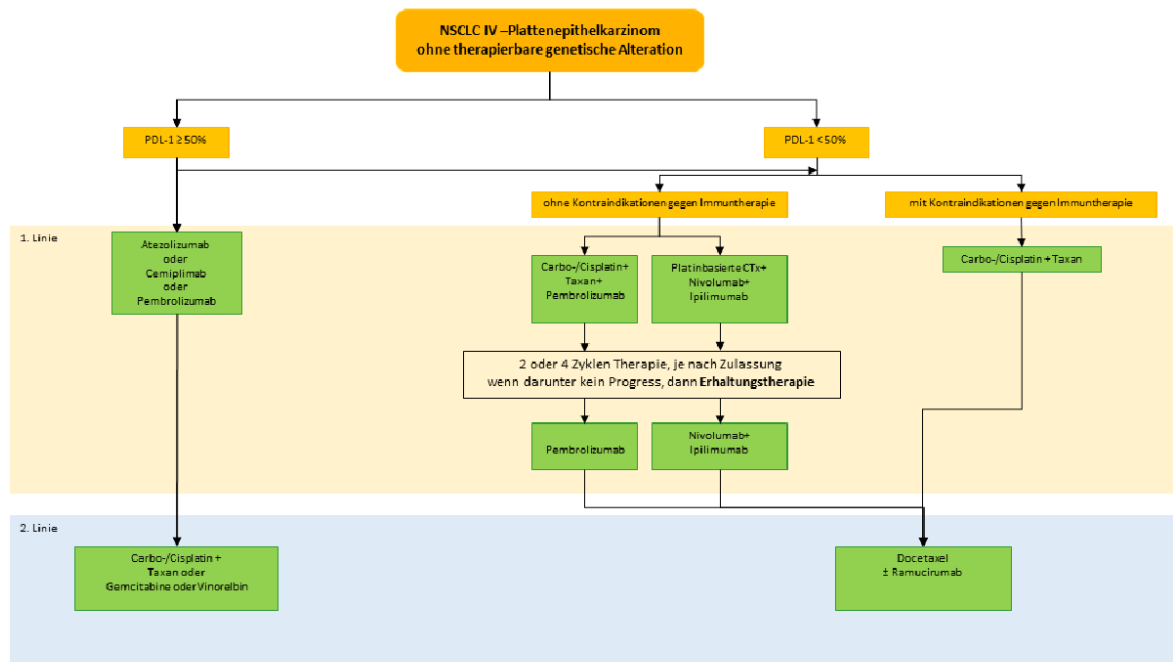


Abbildung 21: Flowchart NSCLC IV Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alteration

Owen DH et al., 2023 [5].

Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2022.2

Zielsetzung/Fragestellung

this version of the stage IV NSCLC with driver alterations living guideline reviews evidence and provides updated recommendations on human epidermal growth factor receptor 2 (HER2; ERBB2) and KRAS G12C mutations

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der Version von Singh N. et al. 2022 [10]

- 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:

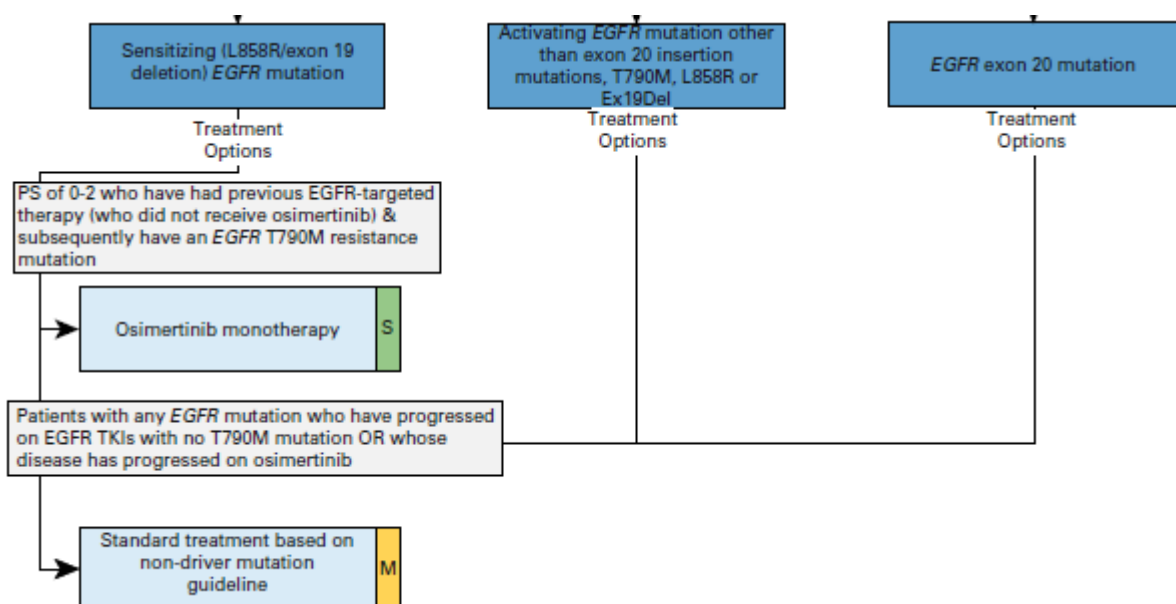
August 2022

LoE/GoR

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

Empfehlungen

Clinical Question	Recommendation	Type; Evidence Quality; Strength of Recommendation
What is the most effective second-line therapy for patients with stage IV NSCLC with a sensitizing <i>EGFR</i> mutation who received a first-line <i>EGFR</i> TKI and experienced disease progression?	2.1. For patients with a sensitizing (L858R/Ex19del) <i>EGFR</i> mutation with stage IV NSCLC and a performance status of 0-2 who have had previous <i>EGFR</i> targeted therapy (except osimertinib) and subsequently have an <i>EGFR</i> T790M resistance mutation, clinicians should recommend osimertinib	Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
	2.2. For patients with any <i>EGFR</i> mutation who have progressed on <i>EGFR</i> TKIs with no T790M mutation OR whose disease has progressed on osimertinib, clinicians may treat based on the non-driver mutation guidelines	Type: Informal consensus; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Moderate
What is the most effective third-line therapy for patients with tumor <i>EGFR</i> -sensitizing mutation positive status who have had prior platinum-based chemotherapy and <i>EGFR</i> TKI?	See second-line above	—
What is the optimal second-line therapy for patients with a <i>MET</i> exon 14 skipping mutation?	10.1. Patients with <i>MET</i> abnormalities other than exon 14 skipping mutations, a performance status of 0-2, or those previously treated with <i>MET</i> -targeted therapy, clinicians should offer standard therapy following the non-driver mutations guidelines	Type: Informal consensus; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Moderate
	10.2. For patients with a <i>MET</i> exon 14 skipping mutation, a performance status of 0-2, who have previously received or been ineligible for first-line chemotherapy with or without immunotherapy therapy, clinicians may offer <i>MET</i> -targeted therapy with capmatinib or tepotinib	Type: Informal consensus; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Moderate



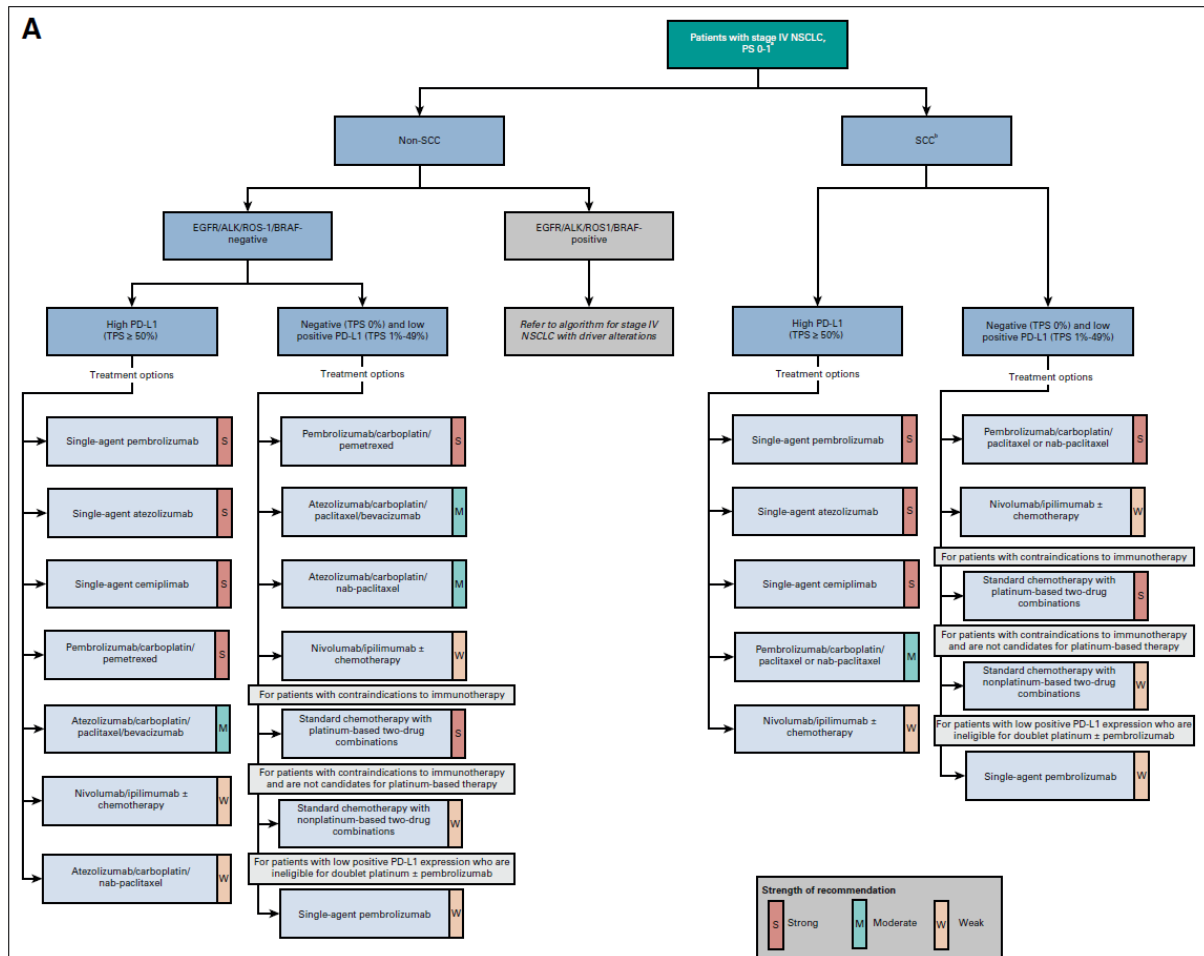
Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations (siehe Owen DH et al. [6] in Verbindung mit Singh N et al. [9])

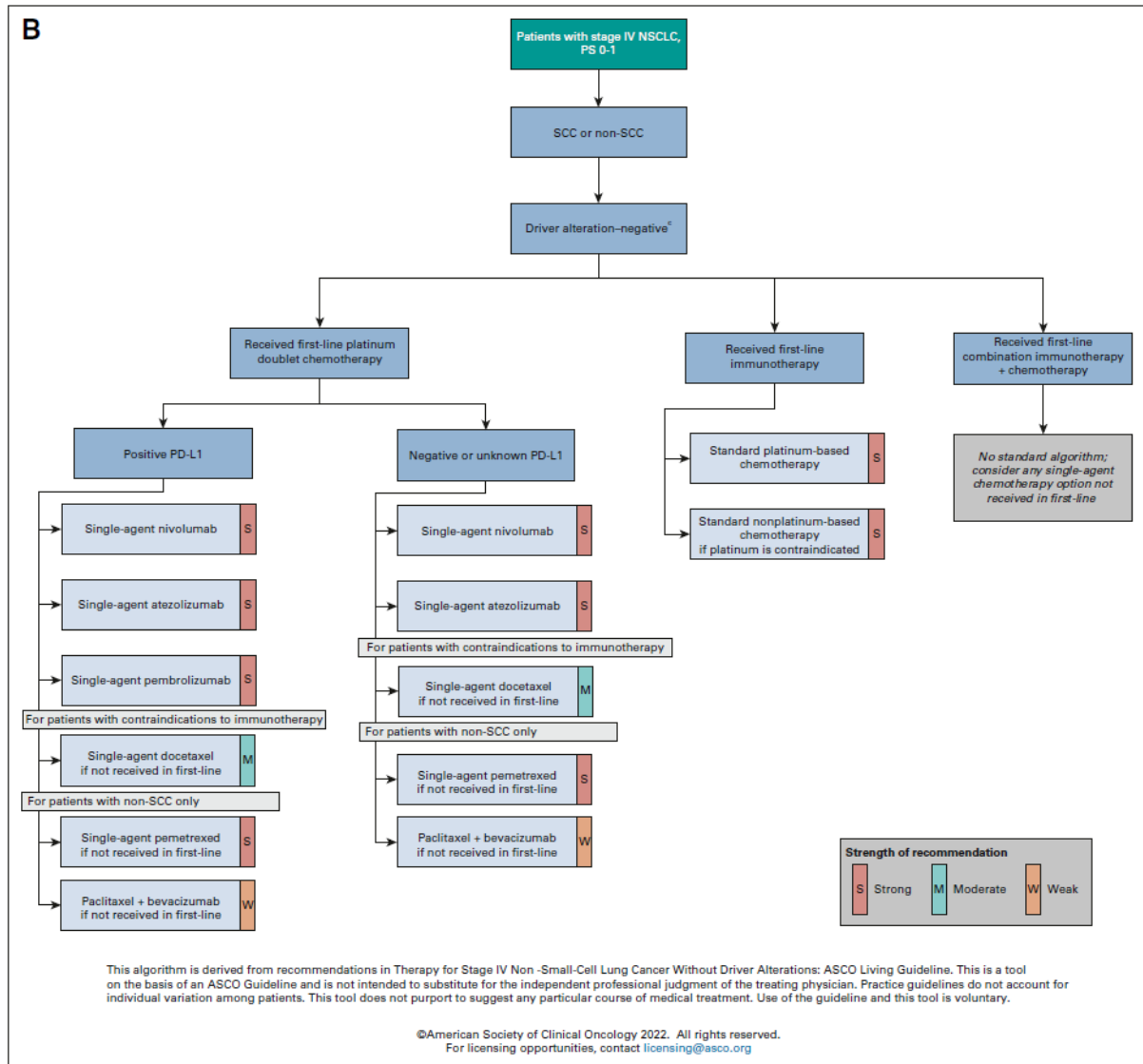
Clinical Question	Recommendation	Type; Evidence Quality; Strength of Recommendation
New or updated recommendations		
What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC, non-SCC, and no contraindications to bevacizumab?	7.2. Bevacizumab should not be added to pemetrexed plus carboplatin or given as maintenance with pemetrexed for patients who do not have contraindications to bevacizumab. Note that first-line platinum chemotherapy alone without immunotherapy is not considered standard of care but may be considered in patients ineligible for immunotherapy	Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak
Unchanged recommendations		
Which patients with stage IV NSCLC should be treated with chemotherapy?	For patients with PS of 0 or 1 receiving chemotherapy, a combination of two cytotoxic drugs is recommended. Platinum combinations are recommended over nonplatinum therapy; however, nonplatinum therapy combinations are recommended for patients who have contraindications to platinum therapy. Chemotherapy may also be used to treat selected patients with PS of 2 who desire aggressive treatment after a thorough discussion of the risks and benefits of such treatment	—
What is the most effective first-line therapy for patients with non-SCC and high PD-L1 (TPS $\geq$ 50%) status, and PS 0-1?	Because there is no cure for patients with stage IV NSCLC, early concomitant palliative care assistance has improved the survival and well-being of patients and is therefore recommended	—
	For patients with high PD-L1/PD-1 expression (TPS $\geq$ 50%), in the absence of contraindications to immune checkpoint inhibitor therapies, non-SCC PS 0-1	—
	1.1. Clinicians should offer single-agent pembrolizumab	Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
	1.2. Clinicians may offer pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed	Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
	1.3. Clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/nab-paclitaxel/bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab	Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate
	1.4. For patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq$ 50%), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/nab-paclitaxel	Type: Evidence based; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak
	1.5. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq$ 50%), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent atezolizumab	Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong
	1.6. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq$ 50%), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent cemiplimab	Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong
What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC, non-SCC, and no contraindications to bevacizumab?	1.7. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq$ 50%), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak
	1.8. There are insufficient data to recommend any other checkpoint inhibitors or to recommend combination checkpoint inhibitors or any other combinations of immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in the first-line setting	Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
	7.1. For patients receiving carboplatin plus paclitaxel, the Update Committee recommends the addition of bevacizumab 15 mg/kg once every 3 weeks, except for patients with SCC histologic type, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG PS $>$ 1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression (no change)	—
	7.2. See updated recommendation above	—

Clinical Question	Recommendation	Type; Evidence Quality; Strength of Recommendation
What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with non-SCC, and negative or unknown PD-L1 status (TPS 0%-49%), and PS 0-1?	For patients with negative (< 1% or unknown) and low positive (TPS 1%-49%) PD-L1 expression, nonsquamous cell carcinoma, PS 0-1, AND are eligible for chemotherapy and pembrolizumab	—
	2.1. Clinicians should offer pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed	Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
	2.2. Clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab	Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate
	2.3. Clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/nab-paclitaxel	Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate
	2.4. (Patients who have the above characteristics) AND have contraindications to/declines immunotherapy, clinicians should offer standard chemotherapy with platinum-based two drug combinations as outlined in the 2015 update	Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
	2.5. (Patients with above characteristics) AND have contraindications to/declines immunotherapy AND not deemed candidates for platinum-based therapy, clinicians should offer nonplatinum based two-drug therapy as outlined in the 2015 update	Type: Evidence based; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak
	2.6. For patients with low positive PD-L1 expression (TPS 1%-49%), non-SCC, PS 0-1, AND who are ineligible for or decline combination of doublet platinum ± pembrolizumab, clinicians may offer single-agent pembrolizumab	Type: Evidence based; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak
What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with PS 2, non-SCC?	2.7. In addition to 2020 options, for patients with negative (0%) and low positive PD-L1 expression (TPS 1%-49%), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak
	In the context of shared decision making, combination therapy, single-agent therapy, or palliative therapy alone may be used for patients in this population with PS of 2	Chemotherapy—Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Weak Palliative care—Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Strong
What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with SCC, and high PD-L1 status (TPS ≥ 50%), and PS 0-1?	For patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%) squamous cell carcinoma, PS 0-1, in the absence of contraindications to immune checkpoint inhibitor therapy	—
	3.1. Clinicians should offer single-agent pembrolizumab	Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
	3.2. Clinicians may offer pembrolizumab/carboplatin/ (paclitaxel or nab-paclitaxel)	Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate
	3.3. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%), SCC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent atezolizumab	Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong
	3.4. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%), SCC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent cemiplimab	Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong
	3.5. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%), SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak

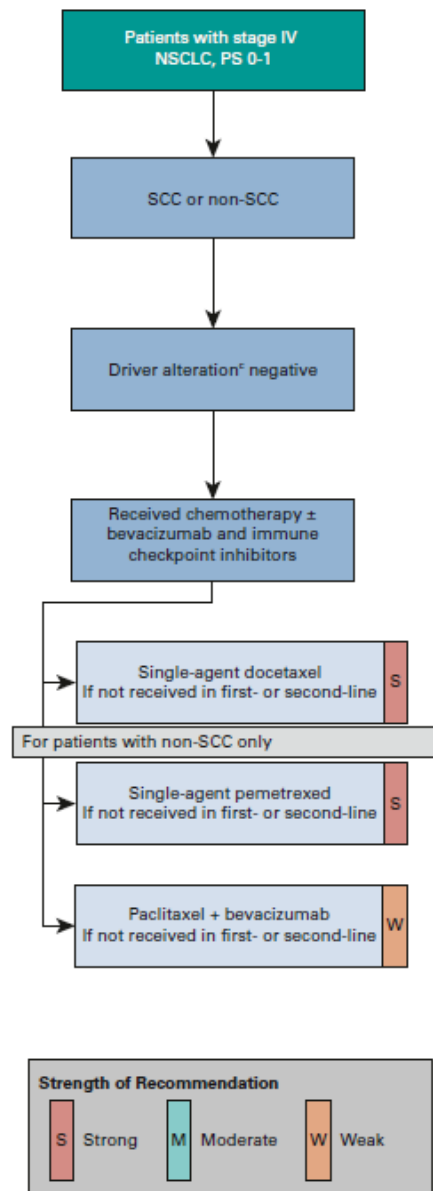
Clinical Question	Recommendation	Type; Evidence Quality; Strength of Recommendation
What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with SCC, and negative or unknown PD-L1 status (TPS 0%-49%), and PS 0-1?	For patients with negative (TPS 0%, < 1%, or unknown) and/or low positive (TPS 1%-49%) PD-L1 expression and squamous cell carcinoma, in the absence of contraindications to immune checkpoint inhibitor therapies	—
	4.1. Clinicians should offer pembrolizumab/carboplatin/ (paclitaxel or nab-paclitaxel)	Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Strong
	4.2. (For patients who have the above characteristics) AND with contraindications to immunotherapy AND not deemed candidates for platinum-based therapy, clinicians should offer standard chemotherapy with non-platinum-based two drug combinations as outlined in the 2015 update	Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
	4.3. (For patients with contraindications to immunotherapy) AND not deemed candidates for platinum-based therapy, clinicians should offer standard chemotherapy with non-platinum-based two drug combinations as outlined in the 2015 update	Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Weak
	4.4. Patients with low positive PD-L1 (TPS 1%-49%) AND who are ineligible for or decline combination of doublet platinum/pembrolizumab AND have contraindications to doublet chemotherapy, clinicians may offer single-agent pembrolizumab, in the absence of contraindications to immune checkpoint therapies	Type: Evidence based; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak
	4.5. In addition to 2020 recommendations 4.1-4.4, for patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1%-49%) PD-L1 expression, SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak
What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC, SCC, and PS 2?	In the context of shared decision making, combination chemotherapy, single-agent therapy, or palliative therapy alone may be used for patients with the characteristics described in clinical question A3a	Chemotherapy—Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Weak Palliative care—Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Strong
What is the most effective therapy for patients with non-SCC who have received one prior chemotherapy regimen?	5.1. For patients with non-SCC who received an immune checkpoint inhibitor and chemotherapy as first-line therapy, clinicians may offer paclitaxel plus bevacizumab in the second-line setting	Type: Evidence based; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak
	The evidence does not support the selection of a specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone. This recommendation has not changed. Age alone is not a contraindication to chemotherapy for NSCLC	—
What is the most effective third-line therapy for patients with stage IV NSCLC and PS 0-1?	6.1. For the majority of patients with non-SCC, who received chemotherapy with or without bevacizumab and immune checkpoint inhibitor therapy (in either sequence), clinicians should offer the options of single-agent pemetrexed or docetaxel or paclitaxel plus bevacizumab in the third-line setting	Type: Evidence based; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak
Is there a role for cytotoxic therapy for patients who have received three prior regimens and good PS?	Data are not sufficient to make a recommendation for or against using cytotoxic drugs as fourth-line therapy; patients should consider experimental treatment, clinical trials, and continued best supportive (palliative) care	—

Algorithm. (A) First-line treatment options for patients with stage IV NSCLC without driver alterations. (B) Third-line treatment options for patients with stage IV non-small cell lung cancer without driver alterations. (C) Third-line treatment options for patients with stage IV NSCLC without driver alterations.





C



This algorithm is derived from recommendations in Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline. This is a tool based on an ASCO Guideline and is not intended to substitute for the independent professional judgment of the treating physician. Practice guidelines do not account for individual variation among patients. This tool does not purport to suggest any particular course of medical treatment. Use of the guideline and this tool are voluntary.

©American Society of Clinical Oncology 2022. All rights reserved.
For licensing opportunities, contact licensing@asco.org

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [4].

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.

MethodikGrundlage der Leitlinie

- Update (This guideline replaces CG121, and is the basis of QS17); Last updated: 26 July 2023
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/ GoR

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

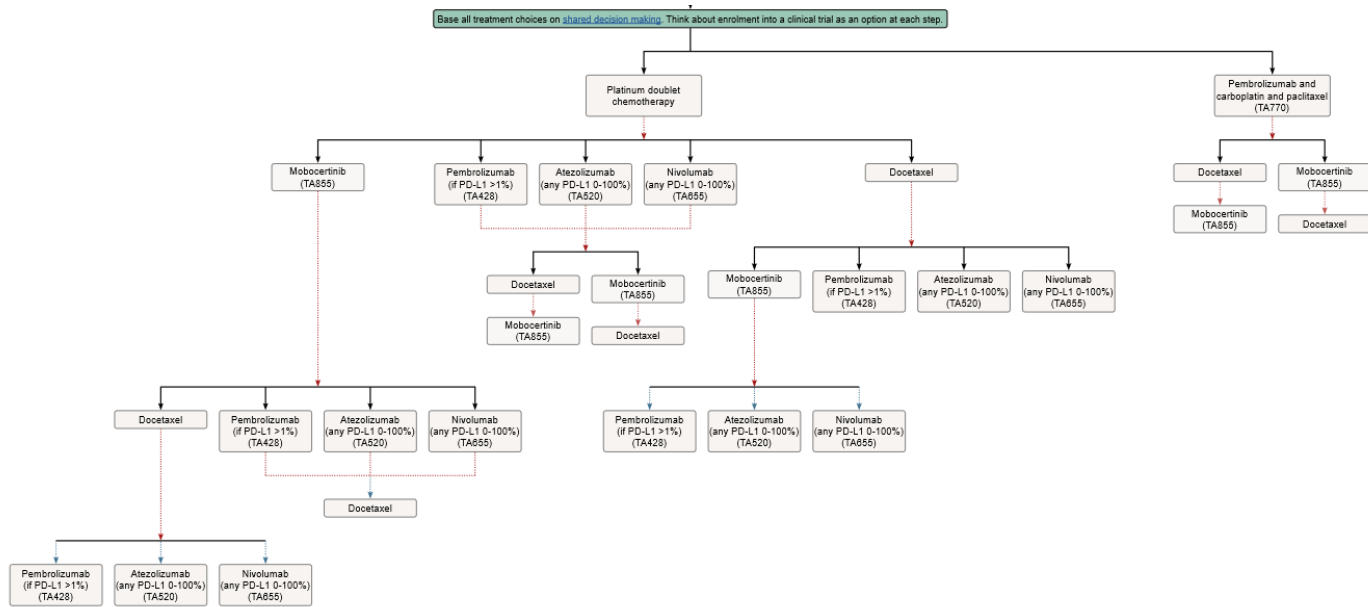
Sonstige methodische Hinweise (Updates)

- July 2023: We added the NICE technology appraisal guidance on dabrafenib and trametinib, for squamous and non-squamous non-small-cell lung cancer; added the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib, for non-squamous non-small-cell lung cancer; added the NICE technology appraisal guidance on selpercatinib, for squamous

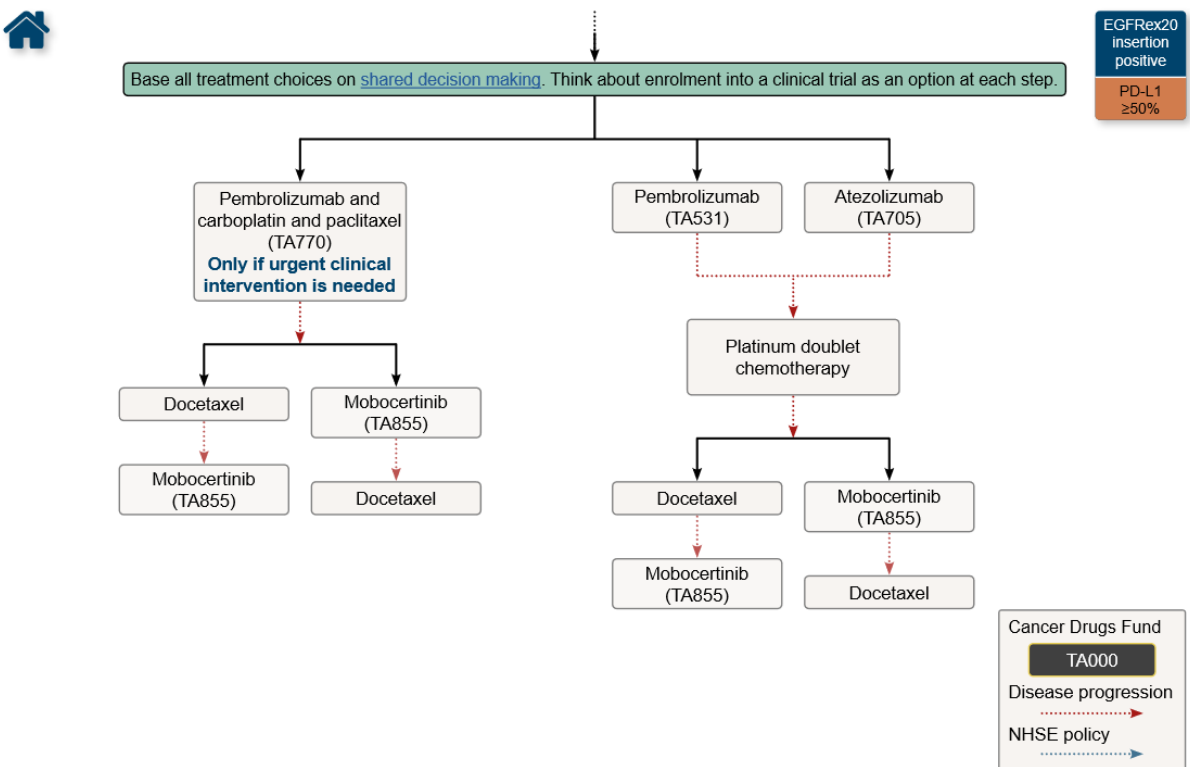
and non-squamous non-small-cell lung cancer; updated the treatment options in the pathways for EGFR-TK positive, KRAS G12C positive and METex14 skipping alteration non-small-cell lung cancer.

- March 2023: We added the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- September 2022: We added the NICE technology appraisal guidance on tepotinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- August 2022: We have changed how the information on systemic anti-cancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer is presented.
- In March 2019: We reviewed the evidence and made new recommendations on mediastinal lymph node assessment, brain imaging, prophylactic cranial irradiation, radical radiotherapy and operable stage IIIA disease. These recommendations are marked [2019].

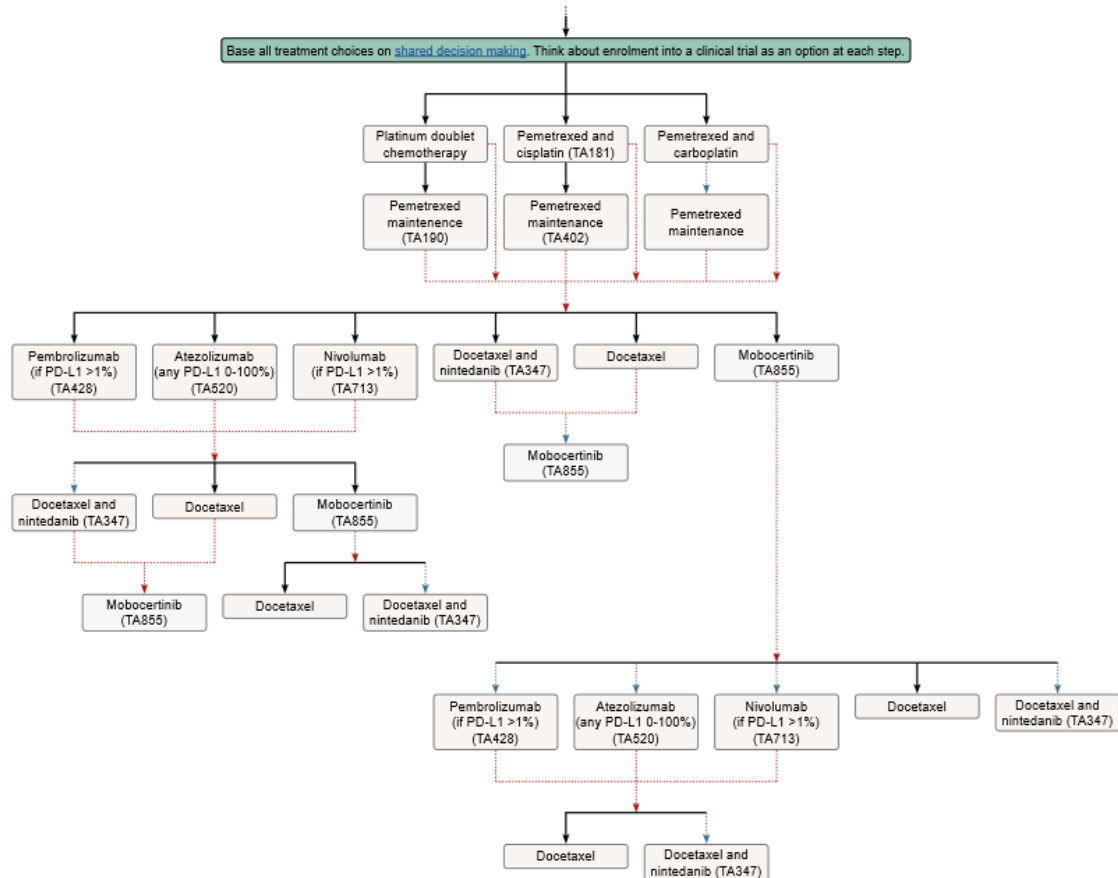
EGFReX20 insertion positive, PD-L1<50 %, squamous



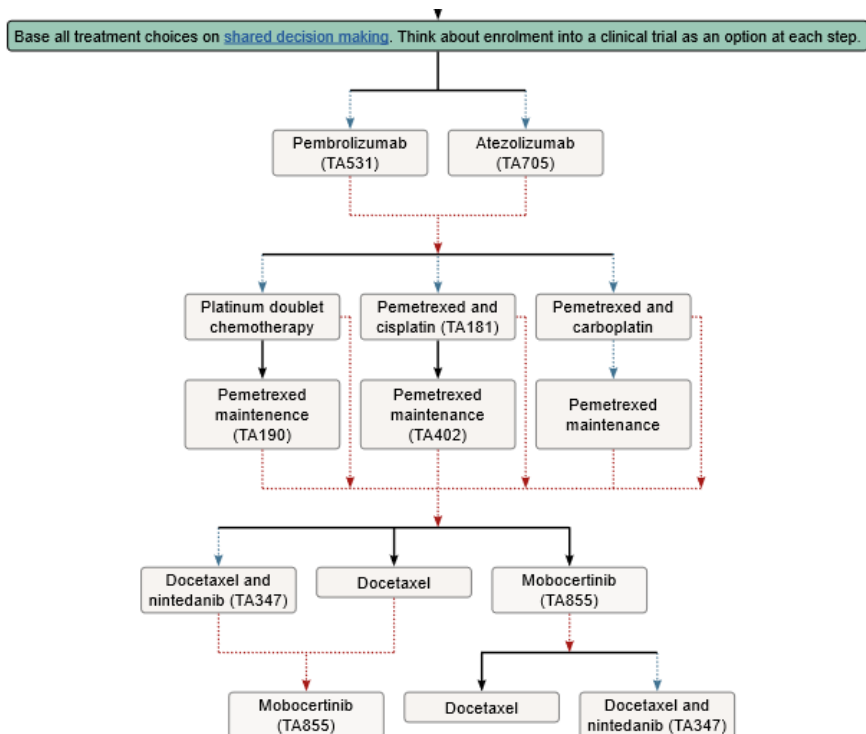
EGFReX20 insertion positive, PD-L1≥50 %, squamous



EGFReX20 insertion positive, PD-L1<50 %, non-squamous



EGFR^{Ex20} insertion positive, PD-L1[≥]50 %, non-squamos



Passiglia F et al., 2020 [7].

Italian Association of Medical Oncology (AIOM)

Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Evidence-based guideline for the management of lung tumors.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- 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:

- Medline (PubMed), Embase-databases and Cochrane-Library, up to September 2019.
- Update von Facchinetti F et al., 2019 [1]

LoE/GoR

- GRADE

The global quality of evidence was defined as follow:

- High (high grade of confidence in the study results): high probability that the estimated effect is similar to the true effect.
- Moderate (moderate grade of confidence in the study results): moderate probability that the estimated effect is similar to the true effect, but limited possibility that it is substantially different.
- Low (low grade of confidence in the study results): limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with high possibility that it is substantially different
- Very low (very low grade of confidence in the study results): very limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with very high possibility that it is substantially different.

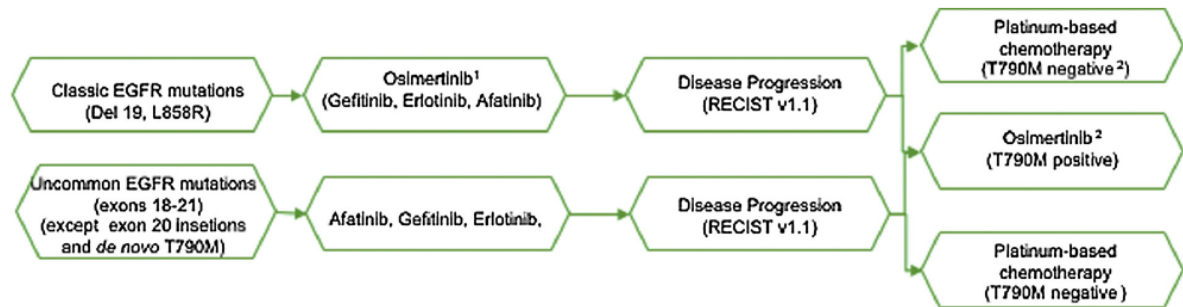
Strength of recommendation The strength of clinical recommendations is graduated on four levels according to their clinical relevance, considering the benefit/risk outcomes ratio, the quality of evidence and other additional variables (equity, acceptability, feasibility, and patients' preference):

- Strong for: The intervention should be considered as the treatment of choice (benefits are higher than risks)
- Conditional for: The intervention may be considered as treatment of choice (not sure that benefits are higher than risks)

Conditional against: The intervention should not be considered as treatment of choice, except for selected cases after discussion with the patient (not sure that benefits are higher than risks)

Empfehlungen

For patients with metastatic NSCLC harboring EGFR mutations, who experienced radiological progression to first/second generation EGFR inhibitors (gefitinib, erlotinib or afatinib), and had T790M mutation (detected through liquid or tumor biopsy), osimertinib should be considered as treatment of choice (compared to chemotherapy). GRADE: Very low; Strength of recommendation: Strong for



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

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2023) am 13.06.2023

#	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 Jun 2018 to present

Systematic Reviews in PubMed am 13.06.2023

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 ("2018/06/01"[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 13.06.2023

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 ("2018/06/01"[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 13.06.2023

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

Referenzen

1. **Facchinetti F, Pilotto S, Metro G, Baldini E, Bertolaccini L, Cappuzzo F, et al.** Treatment of metastatic non-small cell lung cancer: 2018 guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). Tumori 2019;105(Suppl 5):3-14.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 2.1 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Last update 12.2022. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 21.11.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLm_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langversion 2.2 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Last update 07.2023. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 21.11.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2023-07.pdf.
4. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. Last update: 26 July 2023. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 21.11.2023]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/>.
5. **Owen DH, Singh N, Ismaila N, Blanchard E, Celano P, Florez N, et al.** Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2022.2. J Clin Oncol 2023;41(5):e10-e20.
6. **Owen DH, Singh N, Ismaila N, Blanchard E, Celano P, Florez N, et al.** Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2022.2. J Clin Oncol 2023;41(5):e1-e9.
7. **Passiglia F, Pilotto S, Facchinetti F, Bertolaccini L, Del Re M, Ferrara R, et al.** Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. Crit Rev Oncol Hematol 2020;146:102858.
8. **Qian X, Guo X, Li T, Hu W, Zhang L, Wu C, et al.** Efficacy of immune checkpoint inhibitors in EGFR-Mutant NSCLC patients with EGFR-TKI resistance: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol 2022;13:926890.
9. **Singh N, Jaiyesimi IA, Ismaila N, Leigh NB, Mamdani H, Phillips T, et al.** Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.1. J Clin Oncol 2023;41(15):e51-e62.
10. **Singh N, Temin S, Baker S, Jr., Blanchard E, Brahmer JR, Celano P, et al.** Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline. J Clin Oncol 2022;40(28):3310-3322.

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

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.: 2023-B-265

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der DKG (POA)
Sachverständige	
Datum	8. November 2023

Indikation
Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)) und Exon19-Deletionen oder Exon21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der dritten Generation beinhaltete.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<u>Zusammenfassung</u> Bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittenem NSCLC) und Exon19-Deletionen oder Exon21-Substitutionsmutationen (L858R) des EGR-Rezeptors, deren vorausgegangene Therapie einen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der dritten Generation beinhaltete, wird bei Progress und Verdacht auf Resistenz eine Gewebe-Rebiopsie oder eine Liquid Biopsy empfohlen. Standard der Therapie sind: - Systemische Therapie mit platinbasierter Chemotherapie in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibition (CPI) wie bei Pat. ohne prädiktive genomische Alterationen, präferiert unter Hinzunahme von Bevacizumab - Systemische Therapie mit platinbasierter Chemotherapie ohne CPI - Gezielte Therapie bei Nachweis einer prädiktiven genomischen Alteration.
<u>Stand des Wissens</u> EGFR-Mutationen werden in Deutschland bei 10-15% der Pat. mit NSCLC nachgefunden. Für die Therapie von Pat. mit aktivierenden EGFR-Mutationen stehen Daten von Tyrosinkinase-Inhibitoren

der ersten Generation (Erlotinib, Gefitinib), der zweiten Generation (Afatinib, Dacomitinib) und der dritten Generation (Osimertinib) zur Verfügung. Entscheidend für die Wirksamkeit sind der TKI selbst und die Art der Mutation [1-3].

Bei Progress unter einem TKI der dritten Generation (Osimertinib) und Verdacht auf Resistenz sollte der Resistenzmechanismus durch eine Gewebe-Rebiopsie bzw. durch eine Liquid Biopsy umfassend (z. B. Paneldiagnostik) untersucht werden. Die Gewebe-Rebiopsie sollte an einer progredienten Manifestation durchgeführt werden.

Eine der häufigsten Resistenzmutationen unter Osimertinib ist die *c-MET*-Amplifikation. Diese kann mit einer Kombination von Osimertinib und einem MET-Inhibitor (Tepotinib, Crizotinib) im Rahmen eines von den Leitlinien empfohlenen Off-Label Use behandelt werden.

Bei Pat. ohne Nachweis prädiktiver genomischer Alterationen erfolgt die Therapie auf der Basis des Allgemeinzustandes, der PD-L1-Bestimmung und der histologischen Differenzierung [1, 2, 4].

In der IMPOWER 150-Studie wurden Pat. EGFR Mutationen eingeschlossen. In der Vierfach-Kombination (Paclitaxel / Carboplatin / Bevacizumab + Atezolizumab) ergab sich gegenüber der Dreifachkombination (Paclitaxel / Carboplatin / Bevacizumab) ein signifikanter Vorteil, allerdings in einer Post-Hoc-Analyse bei nicht stratifizierten Pat. In drei weiteren Phase-III-Studien, die Chemotherapie gegenüber Chemotherapie + CPI (Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab) verglichen, konnte kein Vorteil hinsichtlich PFS oder OS durch die Hinzunahme des CPI erzielt werden.

Für die Therapie gelten daher folgende Empfehlungen nach Ausschöpfen aller TKIS':

unabhängig von der PD-L1 Expression auf Tumorzellen oder Tumor-infiltrierenden Immunzellen

Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit Chemotherapie; zugelassen und empfohlen sind (alphabetische Reihenfolge):

Präferentiell

Atezolizumab mit Carboplatin / Paclitaxel / Bevacizumab (BCP) bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen [5]

Pemetrexed und Platinderivat ohne CPI;

Ebenfalls im Rahmen der Zulassungen möglich:

Atezolizumab mit Carboplatin / nabPaclitaxel bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen [6]

Cemiplimab mit platinhaltiger Chemotherapie bei Platten- oder Nichtplattenepithelkarzinomen [7]

Durvalumab / Tremelimumab mit platinhaltiger Chemotherapie bei Platten- oder Nichtplattenepithelkarzinomen [8]

Nivolumab / Ipilimumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie bei Platten- oder Nichtplattenepithelkarzinomen [9]

Pembrolizumab in Kombination mit Platin / Pemetrexed bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen [10]

Pembrolizumab in Kombination mit Platin / nabPaclitaxel bei Plattenepithelkarzinomen [11]

Bei mindestens stabiler Erkrankung kann die Therapie mit Einzelsubstanzen im Sinne einer Erhaltungstherapie fortgesetzt werden. In einigen randomisierten Studien wurde die Überlebenszeit im Vergleich zu Kontrollen signifikant verlängert.

Bei Pat. mit Nachweis prädiktiver genomischer Alterationen ist der Einsatz gezielter Arzneimittel möglich. Daten zum Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen bei Osimertinib-Resistenz liegen bisher nicht vor.

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, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, Dezember 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, November 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J et al.: Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 34:339-357, 2023. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.12.009](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009)
4. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J et al.: Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 34:358-377, 2023. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.12.013](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.013)
5. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F et al.: Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med 383:1328-1339, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1917346](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917346)
6. West H, McCleod M, Hussein M et al.: Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 20:924-937, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30167-6)
7. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T et al.: Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPower-Lung 3 Part 2 Trial. J Thorac Oncol 18:755-768, 2023. DOI: [10.1016/j.jtho.2023.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.03.008)
8. Johnson ML, Cho BC, Luft A et al.: Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. J Clin Oncol 41:1212-1227, 2023. DOI: [10.1200/JCO.22.00975](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00975)
9. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al.: First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 22:198-211, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0)
10. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel SM et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in

Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 378:2078-2092, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005)

11. Paz-Ares L, Luft A, Vicent D et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. New Engl J Med 379:2040-2051, 2018. DOI:[10.1056/NEJMoa1810865](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865)