

**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-018 Repotrectinib

Stand: April 2023

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

Repotrectinib

[zur Behandlung des ROS1-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLCs]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“. - Arzneimittel zur Behandlung des NSCLCs mit aktivierenden EGFR-Mutationen und ALK-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: - Lorlatinib (ALK-positives NSCLC, nach ALK-Inhibitor): Beschluss vom 01.09.2022 - Cemiplimab (NSCLC, Erstlinie, Monotherapie): Beschluss vom 20.01.2022 - Atezolizumab (NSCLC, Erstlinie, Monotherapie): Beschluss vom 19.11.2021 - Nivolumab (NSCLC, Erstlinie, Kombination): Beschluss vom 03.06.2021 - Ipilimumab (NSCLC, Erstlinie, Kombination): Beschluss vom 03.06.2021 - Entrectinib (ROS1-positives NSCLC): Beschluss vom 18.02.2021 - Brigatinib (ALK-positives NSCLC, Erstlinie): Beschluss vom 15.10.2020 - Atezolizumab (NSCLC, Erstlinie, Kombination): Beschluss vom 02.04.2020 - Atezolizumab (NSCLC, Erstlinie, Kombination): Beschluss vom 02.04.2020 - Lorlatinib (ALK-positives NSCLC, Erstlinie): Beschluss vom 22.11.2019 - Pembrolizumab (NSCLC, Erstlinie, Kombination): Beschluss vom 19.09.2019 - Brigatinib (ALK-positives NSCLC, nach Crizotinib): Beschluss vom 04.07.2019 - Durvalumab (NSCLC): Beschluss vom 04.04.2019 - Alectinib (ALK-positives NSCLC, Erstlinie): Beschluss vom 21.06.2018

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

Repotrectinib

[zur Behandlung des ROS1-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLCs]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

- | | |
|---|--------------------------|
| • Alectinib (ALK-positives NSCLC, nach Crizotinib): | Beschluss vom 19.10.2017 |
| • Atezolizumab (NSCLC): | Beschluss vom 16.03.2018 |
| • Ceritinib (ALK-positives NSCLC, Erstlinie): | Beschluss vom 01.02.2018 |
| • Dabrafenib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): | Beschluss vom 19.10.2017 |
| • Trametinib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): | Beschluss vom 19.10.2017 |
| • Pembrolizumab (NSCLC, Erstlinie, Monotherapie): | Beschluss vom 03.08.2017 |
| • Ceritinib (ALK-positives NSCLC, nach Crizotinib): | Beschluss vom 16.03.2017 |
| • Crizotinib (ALK-positives NSCLC, Erstlinie): | Beschluss vom 16.06.2016 |
| • Crizotinib (ROS1-positives NSCLC): | Beschluss vom 16.03.2017 |
| • Pembrolizumab (NSCLC, nach Chemotherapie): | Beschluss vom 02.02.2017 |
| • Crizotinib (ALK-positives NSCLC): | Beschluss vom 15.12.2016 |
| • Nivolumab (NSCLC, nicht-plattenepitheliale Histologie): | Beschluss vom 20.10.2016 |
| • Ramucirumab (NSCLC): | Beschluss vom 01.09.2016 |
| • Nintedanib (NSCLC): | Beschluss vom 18.06.2015 |

Richtlinien:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 28.10.2022) – 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

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

Repotrectinib

[zur Behandlung des ROS1-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLCs]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

**Wirkstoff
ATC-Code
Handelsname**

Anwendungsgebiet
(Text aus Beratungsanforderung)

Zu bewertendes Arzneimittel:

Repotrectinib

Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:

Repotrectinib ist zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen indiziert.

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

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.

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.

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

Repotrectinib

[zur Behandlung des ROS1-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLCs]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	<u>Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome:</u> 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 [...].
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.
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.
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:

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

Repotrectinib

[zur Behandlung des ROS1-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLCs]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

L01CA03 Eldesine®	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 generisch	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).
Proteinkinaseinhibitoren:	
Crizotinib L01ED01 Xalkori®	XALKORI als Monotherapie wird angewendet bei: • Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)
Entrectinib L01EX14 Rozlytrek®	Rozlytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit ROS1- positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.
Erlotinib L01EB02 Tarceva®	<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)</u> - Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Bei Patienten mit Tumoren ohne aktivierende EGFR-Mutationen ist Tarceva angezeigt, wenn andere Therapieoptionen als ungeeignet erachtet werden.
Nintedanib L01EX09 Vargatef®	Vargatef wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.

Antikörper:

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

Repotrectinib

[zur Behandlung des ROS1-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLCs]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Atezolizumab L01FF05 Tecentriq®	- Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der TC oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben - 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. - Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben.
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet.
Durvalumab L01FF03 Imfinzi®	IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.
Ipilimumab L01FX04 YERVOY®	YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.
Nivolumab L01FF01	<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)</u>

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

Repotrectinib

[zur Behandlung des ROS1-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLCs]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Opdivo®	- OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. - OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.
Pembrolizumab L01FF02 KEYTRUDA®	- KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. - KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC 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. - KEYTRUDA ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.
Ramucirumab L01FG02 Cyramza®	Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-018 (Repotrectinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 14. März 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.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	23
Referenzen	26

Abkürzungsverzeichnis

ALK	anaplastic lymphoma kinase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
PS	Performance Status
RR	Response Rate
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen

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

Die Erstrecherche wurde am 03.06.2021 durchgeführt, die folgenden am 13.06.2022 und 17.11.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 3548 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. Basierend darauf, wurden insgesamt 9 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Elliott J et al., 2020 [1].

ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

We sought to assess the relative effects of individual anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Population:

- Treatment-naïve or experienced participants with phase III or IV ALK-positive and/or ROS1-positive NSCLC.

Intervention:

- ALK inhibitors (e.g, crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib, ensartinib, and entrectinib)

Komparator:

- Placebo, chemotherapy, radiotherapy, another ALK inhibitor, or the same ALK inhibitor at a different dose.

Endpunkte:

- The primary outcome was treatment-related death. Secondary outcomes were overall survival, progression-free survival, and SAEs as reported by the study authors. Studies were not selected for inclusion based on reported outcomes.

Recherche/Suchzeitraum:

- we searched Embase, Ovid MEDLINE, MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, as well as the Cochrane Library on Wiley (July 23, 2019).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's ROB tool for RCTs

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 RCTs

Charakteristika der Population/Studien:

- between 28 and 376 participants with ALK-positive NSCLC.
- **No RCTs involved participants with ROS1 NSCLC. (daher keine weitere Extraktion der Qualität und Ergebnisse)**

Anmerkung/Fazit der Autoren

Few studies have enrolled participants with ROS1 mutations, and additional research is need in this area.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [3,4].

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

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

Zielsetzung/Fragestellung

Ziele der vorliegenden S3-Leitlinie sind:

- Unterstützung von Ärzten, betroffenen Patienten und Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom bei medizinischen Entscheidung durch evidenzbasierte und formal konsenterte 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

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

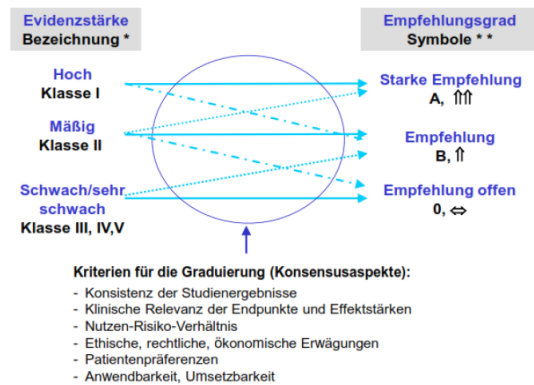


Abbildung 1: Schema zur Darstellung der Kriterien gestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades.

*: 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]

8 Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

8.6 Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokalthherapie)

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

ROS1-Fusionsgene finden sich in ca. 1-2 % der NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie. Eine Testung vor Beginn der Erstlinientherapie ist obligat.

Erstlinientherapie

8.121	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC) soll in der Erstlinientherapie Crizotinib oder Entrectinib angeboten werden. Bei ZNS metastasierten ROS-1 + NSCLC soll Entrectinib angeboten werden.	
Level of Evidence 3b	[1154], [1155], [1156], [1157], [1158], [1159]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Drei prospektive Studien belegen die hohe Wirksamkeit von Crizotinib in Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-Fusionsgen-positivem NSCLC.

Eine US-amerikanische Phase I Studie rekrutierte in der Expansionskohorte 50 ROS1 + Patienten, davon 7 Patienten in der Erstlinientherapie [1158]. Die Effektivität war wie folgt: 6% CR, 66% PR, 18% SD, somit 90% DCR. Das mediane PFS war 19.2 Monate (95% CI, 14.4 – NR). Das Sicherheitsprofil entsprach dem bei der Behandlung von ALK + NSCLC Patienten mit Crizotinib [1158]. Eine Phase II Studie in 127 vorbehandelten ostasiatischen ROS1 positiven Patienten ergab eine ORR (investigator-assessed) von 71.7% (95% CI, 63.0% – 79.3%), mit 17 kompletten Remissionen und ein medianes PFS von 15.9 Monaten (95% CI, 12.9 – 24) bei guter Verträglichkeit [1154]. In einer prospektiven europäischen Phase II Studie mit 34 ROS1 positiven Patienten war die ORR (investigator-assessed) 70% (95% CI: 51–85) und das mediane PFS 20.0 Monate (95% CI: 10.1–n.e.) bei ebenfalls guter Verträglichkeit [1155]. In einer retrospektiven europäischen Analyse fand sich bei 29 auswertbaren ROS1+ NSCLC Patienten, die mit Crizotinib behandelt worden waren, eine ORR von 80% und eine DCR von 87%, das mediane PFS betrug hier jedoch nur 9.1 Monate [1159].

Auch wenn zum Vergleich von Crizotinib mit Chemotherapie keine randomisierten Studienergebnisse vorliegen, ist die Empfehlung aufgrund der im Vergleich sowohl zu Erstlinien- als auch zur

Rezidivchemotherapie (s.o.) überragenden Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit in 3 prospektiven Studien eindeutig zugunsten des Crizotinib.

Seit Mai 2020 ist auch der Tyrosinkinaseinhibitor Entrectinib für die Erstlinientherapie des ROS1 positiven metastasierten NSCLC zugelassen. Die Zulassung beruht auf der integrierten Auswertung von 3 frühen (Phase I,II) Studien [1157]. Die Ansprechrate (ORR) betrug bei 53 auswertbaren Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten ROS1 positivem NSCLC, die zum großen Teil vorbehandelt, aber TKI-naiv waren, 77%; (95% CI 64-88), die mediane Ansprechdauer (DOR) 24.6 Monate (95% CI 11.4-34.8). Das Medikament war gut verträglich, ca. ein Drittel hatte Grad 3,4 Nebenwirkungen, häufig Gewichtszunahme und Neutropenie. 11% der Patienten hatten schwere Nebenwirkungen (SAEs), tödliche Nebenwirkungen traten nicht auf. Bemerkenswert war die ZNS-Wirksamkeit mit einer intrazerebralen Ansprechrate von 55% (95% CI 32-77), darunter 20% komplette Remissionen und einer Ansprechdauer von 12.6 Monaten [1157]. Aufgrund der hohen ZNS-Wirksamkeit, die so bei Crizotinib nicht berichtet wird, gilt Entrectinib als Mittel der Wahl bei ROS1 positiven Patienten mit ZNS-Metastasen.

Zweitlinientherapie (bei Crizotinib-Versagen)

8.122	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Bei akquirierter ROS1-TKI-Resistenz sollte eine Gewebebiopsie und/oder eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.	
	Konsens	
8.123	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Bei systemischem Progress (mit und ohne ZNS-Metastasen) unter Therapie mit Crizotinib sollte, sofern keine G2032R-Resistenzmutation vorliegt, primär eine Therapie mit Lorlatinib (Cave: Off-Label-Use) angeboten werden. Bei G2032R-Resistenzmutation sollte die Behandlung mit Platin-basierter Chemotherapie angeboten werden. Alternativ kann der Einschluss in eine Studie mit einem Nächstgenerations-ROS1-Inhibitor (z. B. Repotrectinib) oder die Behandlung mit dem Multikinase-Inhibitor Cabozantinib angeboten werden.	
	Starker Konsens	
8.124	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Bei Nachweis von "off-target", ROS1-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell systemisch therapierbar sind (z.B. aktivierende KIT-Mutation), sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungstatus angeboten werden.	
	Starker Konsens	

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

Hintergrund

Bei ROS1+ NSCLC nach Crizotinib-Versagen kommt als häufigster Resistenzmechanismus die gatekeeper G2032R Mutation in ca. 40% der Fälle vor [1160]. Die wirksamste Substanz dagegen heutzutage ist der Next-Generations-ROS1-Inhibitor Repotrectinib (TPX-0005), der ein Ansprechen in der Mehrheit (60%, n=5) der G2032R-positiven Crizotinib-resistenten Fälle in der first-in-human Phase I/II Studie TRIDENT-1 erzielt hat [1161]. Dagegen wurden mit Lorlatinib unter G2032R-positiven Fällen zwar Krankheitsstabilisierungen (n=4/4), aber keine partielle Remissionen in der Phase I/II Studie erreicht [1162]. Die Ansprechrate bei Crizotinib-resistenten Fällen war 44% für Repotrectinib in der Dosis ≥ 160 mg/Tag (n=9) und 35% für Lorlatinib [1163]. Eine weitere Therapieoption in der Crizotinib-resistenten Situation ist Cabozantinib, welches eine Ansprechrate von ca. 25% (n=4) gezeigt hat und auch Aktivität gegen die G2032R Mutation [1164], [1165]. Aufgrund der nicht unerheblichen Toxizität von Cabozantinib, welches in Deutschland zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen ist, sollte, v.a. bei Chemotherapie-naiven Patienten, eine Platin-basierte Chemotherapie im Rezidiv nach Crizotinib erwogen werden. Patienten mit ROS1 Fusion scheinen besser auf Chemotherapie anzusprechen als ROS1-Wildtyp Patienten, in 2 retrospektiven Analysen, wenn auch mit sehr kleinen Fallzahlen, wurde ein hohes OS von z.T. mehreren Jahren für nur mit Chemotherapie behandelte ROS1 positive Patienten, bevorzugt für Pemetrexed-haltige Chemotherapien, berichtet [1166], [1167].

Für Patienten im Crizotinib-Versagen und non-G2032R Resistenzmutation oder ohne Resistenzmutation in ROS1 stellt Lorlatinib die erste Therapieoption dar, auch aufgrund der guten ZNS-Gängigkeit. In einer Phase I/II Studie mit 69 ROS1 positiven Patienten war die Effektivität stark von der Therapielinie abhängig. Die ORR bei TKI naiven Patienten war in 21 Patienten 62% (95% CI 38-82), in 40 Crizotinib-vorbehandelten Patienten nur noch 35% (ohne Kenntnis des Resistenzmutations-Status). Das intrakranielle Ansprechen war vergleichbar mit 64% in TKI-naiven Patienten und 50% in Crizotinib-vorbehandelten Patienten. Alternativen und Optionen bei sequentieller Therapie, sind, wie oben beschrieben, Chemotherapie. Cabozantinib (off-label) und Repotrectinib (klinische Studie).

Entrectinib (Kapitel 8.6.8) ist nicht gegen die bekannten Resistenzmutationen gegen Crizotinib wirksam. Repotrectinib ist insgesamt gut verträglich mit Schwindel (49%), Dysgeusie (48%), Parästhesie (28%) und Obstipation (20%) als Hauptnebenwirkungen in der Phase I/II Studie [1161]. Die Nebenwirkungen von Lorlatinib sind ähnlich wie bei der Behandlung von ALK+ NSCLC (s. dort). Häufigste Grad 3 Nebenwirkungen von Cabozantinib sind eine Erhöhung der Lipase (15%, asymptomatisch), ALT (8%), AST (8%), Thrombopenie (8%) und Hypophosphatämie (8%), und es erfolgt die Notwendigkeit einer Dosisreduktion in ca. 73% der Patienten [1168].

Analog zu der Therapiestrategie bei EGFR+ und ALK+ NSCLC sollte auch bei ROS1+ NSCLC eine Lokalthherapie nach umfassender Bildgebung mittels PET/CT und Hirn-MRT erwogen werden (s. Kap. xx) [1169]. Im Falle, dass der NGS Befund eine sonstige, potentiell therapierbare akquirierte Alteration ergibt, kann der Patient ggf. im Rahmen einer Studie oder ggf. off-label oder im Rahmen von Compassionate-Use bzw. Extended Access Programs weiterbehandelt werden; allerdings ist das bei ROS1+ NSCLC noch selten er als bei EGFR+ und ALK+ NSCLC [1160], [1170]. Ist keine molekular zielgerichtete Therapieoption mehr möglich, werden diese Patienten in Abhängigkeit von ihrem Allgemeinzustand analog Patienten mit EGFR-/ALK-negativen NSCLC behandelt (Chemioimmuntherapie oder Chemotherapie).

Referenzen

1154. Wu Y, Yang J, Kim D, Lu S, Zhou J, Seto T, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(14):1405-1411. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29596029/>
1155. Michels S, Massutí B, Schildhaus H, Franklin J, Sebastian M, Filip E, et al. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. *J Thorac Oncol.* 2019;14(7):1266-1276. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30978502/>

1156. Landi L, Chiari R, Tiseo M, D'Inca F, Dazzi C, Chella A, et al. Crizotinib in. Clin Cancer Res. 2019;25(24):7312-7319. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31416808/>
1157. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, Barlesi F, Krebs MG, Shaw AT, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. 2020; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838015/>
1158. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2014;371:1963-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25264305>
1159. Mazieres J, Zalcman G, Crino L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. J Clin Oncol. 2015;33:992-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667280>
1160. Gainor JF, Tseng D, Yoda S, Dagogo-Jack I, Friboulet L, Lin JJ, et al. Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. JCO Precis Oncol. 2017;2017
1161. Cho BC, Drilon AE, Doebele RC, Kim D, Lin JJ, Lee J, et al. Safety and preliminary clinical activity of repotrectinib in patients with advanced ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (TRIDENT-1 study). Journal of Clinical Oncology. 2019; 37:9011-9011. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9011
1162. Solomon BJ, Martini JF, Ou SH, Chiari R, Soo RA, Bearz A, et al. Efficacy of lorlatinib in patients (pts) with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and ROS1 kinase domain mutations. Annals of Oncology. 2018;29:viii495. URL: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy292.003>
1163. Shaw A, Solomon B, Chiari R, Riely G, Besse B, Soo R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol. 2019;20(12):1691-1701. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31669155/>
1164. Sun T, Niu X, Chakraborty A, Neal J, Wakelee H. Lengthy Progression-Free Survival and Intracranial Activity of Cabozantinib in Patients with Crizotinib and Ceritinib-Resistant ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2019;14(2):e21-e24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30217491/>
1165. Katayama R, Kobayashi Y, Friboulet L, Lockerman E, Koike S, Shaw A, et al. Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion-positive cancer. Clin Cancer Res. 2015;21(1):166-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25351743/>
1166. Scheffler M, Bos M, Gardizi M, König K, Michels S, Fassunke J, et al. PIK3CA mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): genetic heterogeneity, prognostic impact and incidence of prior malignancies. Oncotarget. 2015;6(2):1315-26. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25473901/>
1167. Wiesweg M, Eberhardt W, Reis H, Ting S, Savvidou N, Skiba C, et al. High Prevalence of Concomitant Oncogene Mutations in Prospectively Identified Patients with ROS1-Positive Metastatic Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2017;12(1):54-64. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27575422/>
1168. Drilon A, Rekhtman N, Arcila M, Wang L, Ni A, Albano M, et al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol. 2016;17(12):1653-1660. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27825636/>
1169. Occhipinti M, Falcone R, Onesti C, Botticelli A, Mazzuca F, Marchetti P, et al. Crizotinib plus radiotherapy in brain oligoprogressive NSCLC. J Thorac Dis. 2017;9(11):E985-E989. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29268554/>
1170. McCoach C, Le A, Gowan K, Jones K, Schubert L, Doak A, et al. Resistance Mechanisms to Targeted Therapies in. Clin Cancer Res. 2018;24(14):3334-3347. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29636358/>

Singh N et al., 2022 [2,6,9].

ASCO (American Society of Clinical Oncology), Ontario Health (Cancer Care Ontario)

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

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations updating the 2021 ASCO and Ontario Health (Cancer Care Ontario) guideline on systemic therapy for patients with stage IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) with driver alterations.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- 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:

- Recherche bis 2021
- Updates der Recherche in August 2022 und Nov 2022 führten zu keinen Änderungen der Empfehlungen in der vorliegenden Indikation

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

ROS1 First-Line

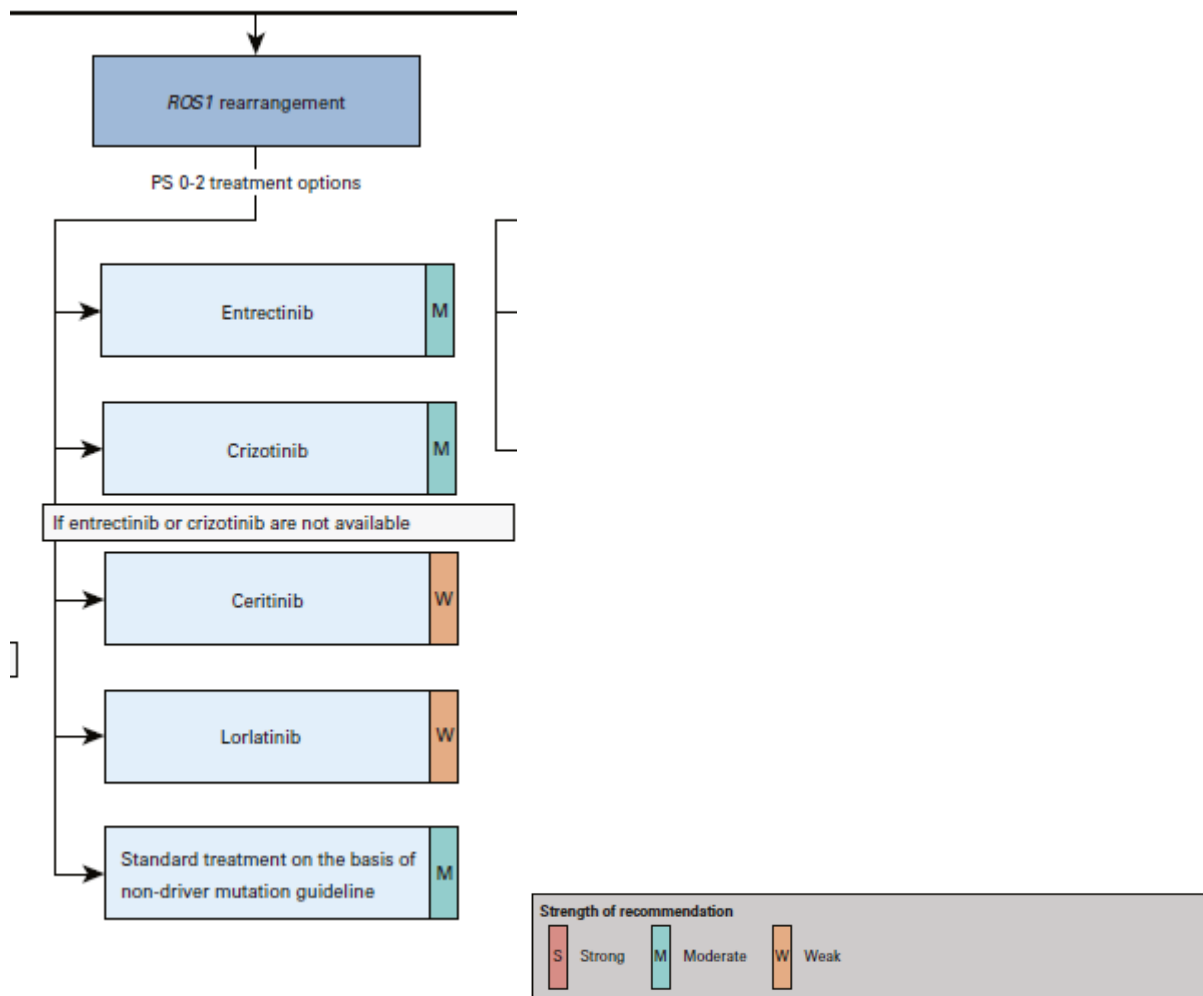
Recommendation 5.1. For patients with ROS1 rearrangement, a PS of 0-2, and previously untreated NSCLC, clinicians may offer crizotinib or entrectinib (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 5.2. For patients with ROS1 rearrangement, a PS of 0-2, and previously untreated NSCLC, clinicians may offer standard therapy based on the ASCO/OH nondriver mutation guideline (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 5.3. For patients with ROS1 rearrangement, a PS of 0-2, and previously untreated NSCLC, clinicians may offer ceritinib or lorlatinib (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).

Literature review and analysis. For the first option, two studies investigated crizotinib in the systematic review. EURO CROSS included 34 patients with ROS1, crizotinib for all lines, and the primary outcome was RR with a 73% result.⁴⁴ ROS1 positivity was confirmed by FISH. Sinus bradycardia occurred in 47% of patients. The second was a single-arm, ongoing, study in which 127 patients received three or fewer prior treatment lines, 98% of whom had nonsquamous cell carcinoma. ROS1 positivity was confirmed by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR). The primary outcome of RR was 72%.⁴⁵ The PFS was 15 months, and the OS data were immature. 25% of participants had grade 3-4 AEs.

The systematic review found no new evidence in first-line ceritinib since the 2017 guideline. Shaw et al⁴⁶ published the results of an ongoing study on lorlatinib in multiple lines. Positivity of ROS1 was determined by FISH or RT-PCR or next-generation sequencing. There were 47 patients in the phase II portion (of 69 total). The sample size was not predefined or based on power calculations. The primary outcome was RR: 62% in the 21 patients who had not received prior treatment and 35% in those with prior crizotinib. The AEs with the highest rates were hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia. Investigators conducted a pooled analysis of patients with ROS1 rearrangements in the ALKA-372-001, STARTRK-1, and STARTRK-2 studies of entrectinib (included phase I studies).⁴⁷ There were 53 patients with lung cancer, and the primary outcome was RR, which was 77% (95% CI, 64 to 88); the PFS was 19 months. 35% of patients experienced grade 3 and grade 4 treatment-related AEs (authors described as ontarget treatment-emergent adverse events).^{47(p266)}



ROS1 Second-Line

Recommendation 6.1. For patients with ROS1 rearrangement and a PS of 0-2, previously treated with ROS1-targeted therapy, clinicians should offer standard therapy based on the ASCO/OH nondriver mutation guideline (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 6.2. For patients with ROS1 rearrangement and a PS of 0-2, and previously treated with nontargeted therapy first-line, clinicians may offer crizotinib or entrectinib or ceritinib (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

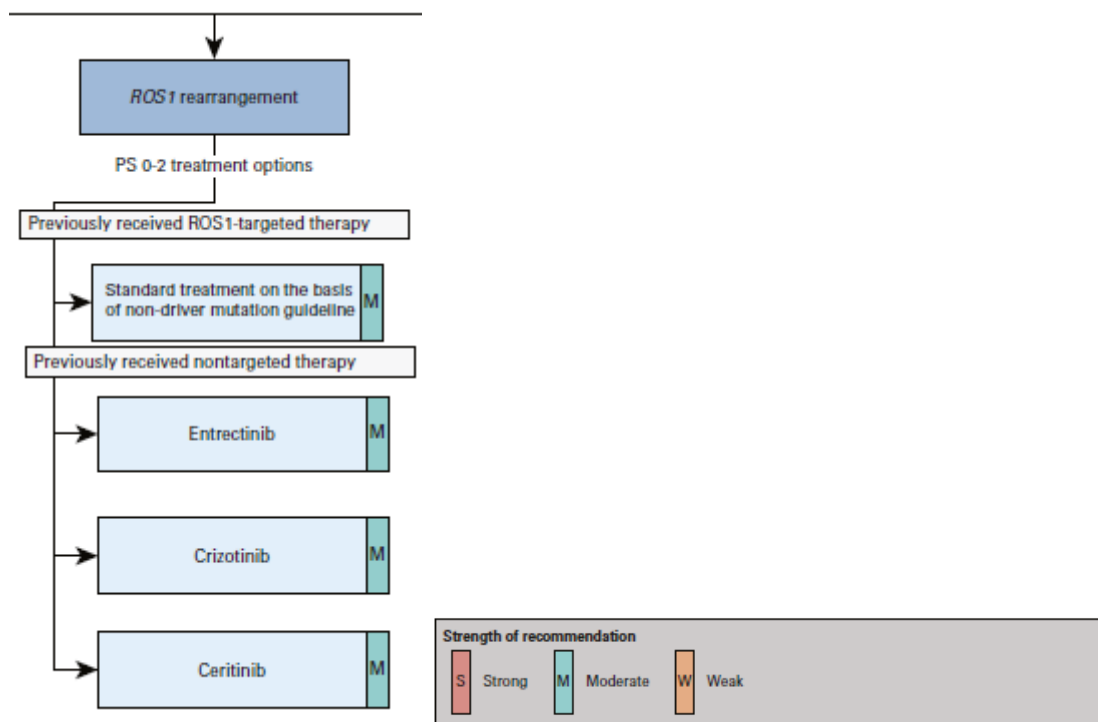
Literature review and analysis. The EUROCROSS trial,⁴⁴ Wu et al,⁴⁵ and Shaw et al⁴⁶ studies discussed under ROS1 first-line also included patients who received prior therapy. Two studies were found that included

patients with prior treatment. The first,⁴⁸ METROS, was a single-arm study of crizotinib, with cohorts of 26 patients (each) with ROS1 or MET alterations who had received one or more prior regimens of chemotherapy. ROS1 rearrangement and MET amplification were tested with FISH centrally. At the study's end, the investigators confirmed MET mutation by direct sequencing. The RR, the primary outcome, was 65% (of those with ROS1), and the PFS for patients in the ROS1 cohort was 22.8 (95% CI, 15.2 to 30.3) months. SAEs were reported in 50% of the patients. Another study included 32 patients receiving second-line ceritinib.⁴⁹ The results for the primary outcome of RR were 62%. The PFS was 9.3 months for all patients on study and 19.3 months for the subgroup of patients who had not received prior crizotinib. The OS was 24 months. Fifty percent of patients had SAEs (as investigators defined).

Clinical interpretation. Approximately 1%-2% of patients with nonsquamous, NSCLC may have ROS1 translocation, although the actual incidence may vary and depends on the population under study. This mutation is more common in nonsmokers/remote smokers. Patients with ROS1 rearrangements were not explicitly excluded from chemotherapy or most immunotherapy/combination chemotherapy-immunotherapy studies, but the number of patients with ROS1 rearrangements on any of these studies is likely extremely low.

The systematic review did not identify any RCTs comparing targeted agents such as crizotinib, entrectinib, ceritinib, or lorlatinib with either chemotherapy or chemotherapy/immunotherapy, and no RCTs were identified that compared two ROS1 inhibitor therapies with each other. The 2017 guidelines recommended crizotinib in the first- or second-line setting. Since that time, further phase II data were published with crizotinib, including the cohort in the 2017 guidelines described by Goto et al and subsequently published by Wu et al and a separate European cohort of 34 patients published by Michels et al. The consistency of an over 70% RR, a median PFS of 12 months, and a 1-year OS of more than 80% in separate phase II trials was felt by the Expert Panel to represent a very high likelihood of a clinically meaningful benefit for these patients.^{44,45} Similar high RRs were found with entrectinib on an ongoing pooled analysis of three studies (77%), with a median PFS of 19 months. Ceritinib had an RR of 62%, and all patients were pretreated with chemotherapy, whereas lorlatinib had an RR of 62% in noncrizotinib pretreated patients. Although comparing phase II data regarding toxicity is a challenge, there are sufficient toxicity data to reasonably conclude that lorlatinib has more side effects.

In patients whose disease progresses on targeted therapy—typically crizotinib—there was a paucity of data, as only two patients in the ceritinib study received prior crizotinib. The lorlatinib study included 40 patients pretreated with crizotinib, with an RR of 35% and a median PFS of 8.5 months.⁴⁶ These data were insufficient to recommend this therapy in this setting, and not clearly better than chemotherapy or chemotherapy/immunotherapy.



Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations (siehe Owen DH et al, 2023 [7]).

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	
	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	—
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?	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
	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
What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC, non-SCC, and no contraindications to bevacizumab?	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	—

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; non-SCC, nonsquamous cell carcinoma; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PD-1, programmed cell death protein-1; PD-L1, programmed death ligand-1; PS, performance status; SCC, squamous cell carcinoma; TPS, tumor proportion score.

Referenzen

44. Michels S, Massuti B, Schildhaus HU, et al: Safety and efficacy of crizotinib in patients with advanced or metastatic ROS1-rearranged lung cancer (EUCROSS): A European phase II clinical trial. *J Thorac Oncol* 14:1266-1276, 2019
45. Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al: Phase II study of crizotinib in East Asian patients with ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 36: 1405-1411, 2018
46. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al: Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: A multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 20:1691-1701, 2019
47. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al: Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: Integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 21:261-270, 2020
48. Landi L, Chiari R, Tiseo M, et al: Crizotinib in MET-deregulated or ROS1-rearranged pretreated non-small cell lung cancer (METROS): A phase II, prospective, multicenter, two-arms trial. *Clin Cancer Res* 25:7312-7319, 2019
49. Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al: Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. *J Clin Oncol* 35:2613-2618, 2017

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [5].

Lung cancer: diagnosis and management

Zielsetzung/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).

- 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. Die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist nur durch die Verlinkung mit den jeweiligen Technology Appraisals (TAXXX) dargestellt;

Recherche/Suchzeitraum:

- NICE initially produced guidance on the diagnosis and treatment of lung cancer in February 2005, which was substantially updated and replaced in 2011 and has since been partially updated in March 2019. However pleural interventions were not included in either update, and so the recommendations below on pleural effusion date back to development of the original guideline in February 2005.
- The searches were conducted between October 2017 and April 2018 for 9 review questions (RQ).
- Searches were re-run in May 2018.

In March 2019, we reviewed the evidence and made new recommendations on:

- intrathoracic lymph node assessment
- brain imaging for people with non-small-cell lung cancer
- radical radiotherapy (including stereotactic ablative radiotherapy [SABR]) for people with non-small-cell lung cancer
- chemoradiotherapy and surgery for people with stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer
- thoracic radiotherapy and prophylactic cranial irradiation for people with small-cell lung cancer

We checked this guideline in June 2019. We found no new evidence that affects the recommendations in this guideline.

September 2022:

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

LoE

- trifft nicht zu

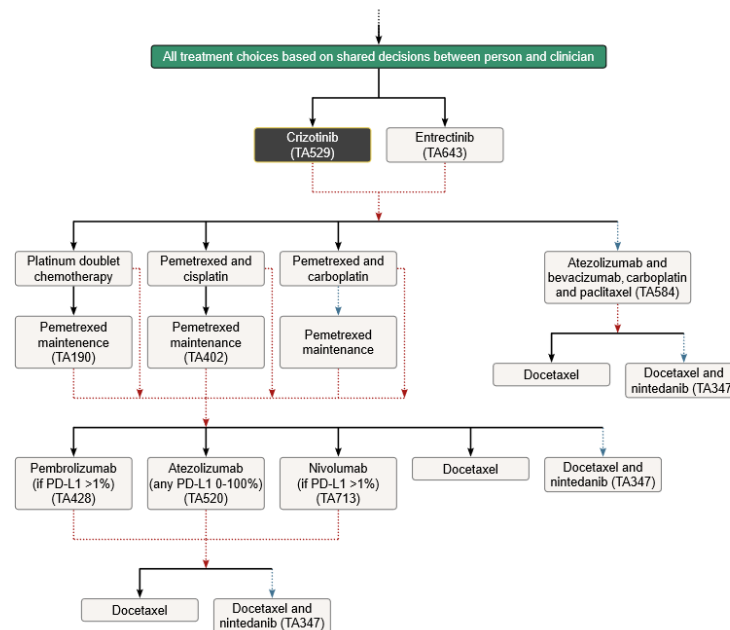
GoR

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

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

Non-squamous non-small-cell lung cancer

ROS-1 positive



NICE National Institute for Health and Care Excellence

Non-squamous → ROS-1 positive → September 2022

Passiglia F et al., 2020 [8].

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

Zielsetzung/Fragestellung

Evidence-based guideline for the management of lung tumors.

MethodikGrundlage 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 einer bereits bestehenden LL

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)

Empfehlung

Clinical Recommendations for the Treatment of oncogene-addicted advanced NSCLC.

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strength of recommendation
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ROS1</i> rearrangements, first-line therapy with crizotinib should be considered as treatment of choice.	Strong for

Clinical Recommendations for the Treatment of non oncogene-addicted advanced NSCLC.

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strength of recommendation
Moderate	For patients with EGFR/ALK wild-type, advanced NSCLC and PD-L1 TPS $\geq$ 50 %, first-line therapy with Pembrolizumab should be considered as treatment of choice	Strong for
Low	For patients with advanced, non-squamous NSCLC who completed 4–6 cycles of first-line chemotherapy with platinum-pemetrexed and experienced partial response or stable disease, maintenance therapy with single agent pemetrexed until disease progression or unacceptable toxicities could be considered as a treatment option.	Conditional for
Moderate	For patients with advanced NSCLC who experienced disease progression after first-line chemotherapy, immunotherapy with nivolumab, or atezolizumab, or pembrolizumab (PD-L1 TPS $\geq$ 1 %), should be considered as a treatment of choice	Strong for
Very low	For patients with advanced lung adenocarcinoma who experienced disease progression after first-line chemotherapy, the combination of nintedanib plus docetaxel could be considered as a treatment option.	Conditional for

3.1.3. ROS1-rearranged disease

With some exceptions, ALK- and ROS1-driven diseases are targeted by the same inhibitors, whose administration generates unprecedented results in the peculiar population of ROS1-rearranged NSCLC. The relative rarity of ROS1 rearrangements precludes the randomization of ROS1-positive patients in trials comparing ROS1 inhibitors with chemotherapy and the evidence sustaining its administration in the frontline setting are driven from single-arm studies.

Crizotinib is the only inhibitor approved for the treatment of ROS1-positive disease, currently recommended as treatment of choice in firstline setting (Table 1). Crizotinib has been evaluated in several phase 2 trials, mainly in chemotherapy-pretreated patients (Bergethon et al., 2012; Michels et al., 2019; Wu et al., 2018c; Landi et al., 2019). The results obtained in ROS1-rearranged NSCLC patients included in the phase 1 PROFILE 1001 study have been recently updated (Shaw et al., 2014b; Shaw et al., 2019). ORR, median PFS e median OS were respectively 72 %, 19.3 and 51.4 months. The adoption of beyond progression strategies and the local treatment of oligoprogressive disease (Liu et al., 2018) likely contributed to these long survival outcomes, as well as the peculiar activity of pemetrexed-based regimens (Mazières et al., 2015) along with the availability of several novel-generation ALK/ROS1 inhibitors under clinical evaluation. Among these latter, lorlatinib and repotrectinib have showed the most promising results. In ROS1-positive, crizotinib-pretreated patients, in the context of a phase 2 trial, lorlatinib demonstrated an ORR of 26 %, stable disease (almost invariably with disease shrinkage) 47 %, median PFS 8.5 months, while more than 50 % of patients with measurable brain metastases achieved intracranial disease response (Ou et al., 2018). Lorlatinib is not approved yet in Italy, nevertheless ROS1-positive patients progressing to crizotinib should be given the opportunity to receive the drug in the context of clinical trials, expanded access or compassionate use programs.

Albeit data on repotrectinib are preliminary, its successful targeting of the most frequent and recalcitrant G2032R ROS1 resistance mutation, coupled with a potent activity against brain metastases, make it a suitable candidate (again within clinical trials, expanded access or compassionate use programs) in the sequential treatment strategy of ROS1-positive patients (Cho and Drilon, 2019).

Referenzen

- Bergethon, K., Shaw, A.T., Ou, S.H.I., et al., 2012. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J. Clin. Oncol.* 30 (8), 863–870.
- Cho, B.C., Drilon, A., Doebele, R., et al., 2019. Safety and preliminary clinical activity of repotrectinib in patients with advanced ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (TRIDENT-1 study). *J. Clin. Oncol.* 37 (suppl) abstr 9011.
- Landi, L., Chiari, R., Tiseo, M., et al., 2019. Crizotinib in MET deregulated or ROS1 rearranged pretreated non-small-cell lung cancer (METROS): a phase II, prospective, multicentre, two-arms trial. *Clin. Cancer Res clincanres.0994.2019.*
- Mazières, J., Zalcman, G., Crinò, L., et al., 2015. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J. Clin. Oncol.* 33 (9), 992–999.
- Michels, S., Massutí, B., Schildhaus, H.U., et al., 2019. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. *J. Thorac. Oncol.* 14 (7), 1266–1276.

- Ou, S., Shaw, A., Riely, G., 2018. Et al. OA02.03 clinical activity of Lorlatinib in patients with ROS1+ advanced non-small cell lung Cancer: phase 2 study cohort EXP-6. *J. Thorac. Oncol.* 13 (10), S322–S323.
- Shaw, A.T., Ou, S.H., Bang, Y.J., et al., 2014a. Crizotinib in ROS1-rearranged non-smallcell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 371 (21), 1963–1971.
- Shaw, A.T., Felip, E., Bauer, T.M., et al., 2017a. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, singlearm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 18 (12), 1590–1599.
- Shaw, A.T., S-HI, O., Bang, Y.-J., et al., 2014b. Crizotinib in ROS1-Rearranged non-small- Cell lung Cancer. *N. Engl. J. Med.*, 140927034510006.
- Shaw, A.T., Riely, G.J., Bang, Y.-J., et al., 2019. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann. Oncol.* <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz131>.
- Wu, Y.L., Yang, J.C.H., Kim, D.W., et al., 2018c. Phase II study of crizotinib in east asian patients with ROS1-positive advanced non–small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 36 (14), 1405–1411.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

Systematic Reviews in PubMed am 17.11.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[majr]
2	(((((non[tiab]) AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
3	((((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR

#	Suchfrage
	(predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw] AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
6	((#5) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 17.11.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

#	Suchfrage
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh]
2	Lung Neoplasms/therapy/drug therapy
3	Medical Oncology/methods/standards
4	(((((non[tiab]) AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
5	((((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
6	lung[ti] AND #5
7	(#4 AND #5) OR #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #7

#	Suchfrage
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	((#9) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.11.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- 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. **Elliott J, Bai Z, Hsieh SC, Kelly SE, Chen L, Skidmore B, et al.** ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. PLoS One 2020;15(2):e0229179.
2. **Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S, Brahmer JR, Ellis PM, et al.** Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. J Clin Oncol 2021;39(9):1040-1091.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLm_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
5. **National Institute for Health Care and Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. 09.2022. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 18.11.2022]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>.
6. **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.
7. **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.
8. **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.
9. **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>

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

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