



**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: 2025-B-149-z Selpercatinib

Stand: August 2025

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

Selpercatinib

[fortgeschrittenes RET-Fusions-positiven NSCLC; Erstlinie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“. Ausgeschlossen wurden Arzneimittel zur Therapie eines NSCLC mit ALK-Translokation, BRAF, EGFR-, Exon-20, HER2, KRAS G12C, METex14, NTRK oder ROS1-Mutationen. 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:

- Tislelizumab (Beschluss vom 18.06.2025)
- Atezolizumab (Beschluss vom 20.03.2025)
- Cemiplimab (Beschlüsse vom 20.01.2022 und 19.10.2023)
- Tremelimumab (Beschluss vom 05.10.2023)
- Durvalumab (Beschluss vom 05.10.2023)
- Selpercatinib (Beschluss vom 15.12.2022)
- Pralsetinib (Beschluss vom 16.06.2022)
- Atezolizumab (Beschlüsse vom 02.04.2020 und 19.11.2021)
- Ipilimumab (Beschluss vom 03.06.2021)
- Nivolumab (Beschluss vom 03.06.2021)
- Pembrolizumab (Beschlüsse vom 19.09.2019 und 03.08.2017)

Richtlinien:

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

Selpercatinib

[fortgeschrittenes RET-Fusions-positiven NSCLC; Erstlinie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	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 Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Selpercatinib L01EX22 Retsevmo	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.
Zytostatika:	
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: <ul style="list-style-type: none"> - [...] - fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> - [...] <p>Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.</p>
Docetaxel L01CD02 generisch	<p>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.</p>
Etoposid L01CB01 Riboposid	<p>Kombinationstherapie folgender Malignome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %), [...]
Gemcitabin L01BC05 generisch	<p>Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.</p>
Ifosfamid L01AA06 Holoxan	<p>Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.</p>
Mitomycin L01DC03 generisch	<p>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 [...].</p>
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane	<p>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.</p>
Paclitaxel L01CD01 generisch	<p>Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.</p>
Pemetrexed L01BA04 generisch	<p>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.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Vindesin L01CA03 Eldesine</p>	<p>Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).</p>
<p>Vinorelbin L01CA04 generisch</p>	<p>Vinorelbin ist bei erwachsenen Patienten angezeigt zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom als Monotherapie oder in Kombination mit einer anderen Chemotherapie - [...]
<p>Antikörper:</p>	
<p>Atezolizumab L01FF05 Tecentriq</p>	<p>Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. [...]</p> <p>Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben.</p> <p>Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben.</p> <p>Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind. [...]</p>
<p>Bevacizumab L01XC07 Avastin</p>	<p>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.</p>
<p>Cemiplimab L01FF06 Libtayo</p>	<p>LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), das PD-L1 (in $\geq 50\%$ der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder - Patienten mit metastasiertem NSCLC.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>LIBTAYO ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.</p> <p>Die Behandlung ist bestimmt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder - Patienten mit metastasiertem NSCLC
<p>Durvalumab L01FF03 Imfinzi</p>	<p>[...]</p> <p>IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.</p>
<p>Ipilimumab L01FX04 Yervoy</p>	<p>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.</p>
<p>Nivolumab L01FF01 Opdivo</p>	<p>OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab 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.</p> <p>[...]</p>
<p>Pembrolizumab L01FF02 Keytruda</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>[...]</p>
<p>Selpercatinib L01EX22 Retsevmo</p>	<p>Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden - fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Tislelizumab L01FF09 Tevimbra	Tevimbra in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen NSCLC mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen bei erwachsenen Patienten, die: <ul style="list-style-type: none">- ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen oder- ein metastasiertes NSCLC haben.
Tremelimumab L01FX20 Imjudo	Imjudo in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-149z (Beratung nach § 35a SGB V)
Selpercatinib**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 4. Juli 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	36
Referenzen	39

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best Supportive Care
CIS	Cisplatin
CNS	Zentrales Nervensystem/Central Nervous System
CT	Chemotherapy
CTL-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
CTX	Cytotoxic Chemotherapy
DAHTA	DAHTA Datenbank
DCR	Disease Control Rate
DICI	Double- Immune-Checkpoint Inhibitor
DOC	Docetaxel
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EPHPP	Effective Public Health Practice Project Tool
ERL	Erlotinib
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
ICI	Immune-Checkpoint Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma (Oncogene Mutation)
LoE	Level of Evidence
mOS	Median Overall Survival

mPFS	Median Progression Free Survival
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerk-Metaanalyse
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
NSQ	Non-Squamous
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PFS	Progression Free Survival
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RET	Rearranged-during-Transfection
RR	Relatives Risiko
SICI	Single- Immune-Checkpoint Inhibitor
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SQ	Squamous
TA	Targeted Agent
TMB	Tumor Mutational Burden
TPS	Tumor Proportion Score
TRAE	Treatment Related Adverse Event
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted mean difference

1 Indikation

Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC).

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.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 21.02.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2759 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. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. 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.

Vor Fertigstellung der Synopse wurde am 28.05.2025 die Aktualität eingeschlossener Leitlinien geprüft, es wurde eine aktualisierte Leitlinie [4] identifiziert und ergänzt.

Basierend darauf, wurden insgesamt neun Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Ke JY et al., 2023 [3].

The efficacy and safety of selective RET inhibitors in RET fusion-positive non-small cell lung cancer: a meta-analysis.

Fragestellung

to provide objective evidence of the efficacy and safety of RET-TKIs in the treatment of RET fusion-positive NSCLC.

Methodik

Population:

- RET fusion-positive patients with non-small cell lung cancer

Intervention/Komparator:

- RET kinase inhibitors (Pralsetinib, Selpercatinib)

Endpunkte:

- mean progression-free survival (mPFS), ORR, disease control rate (DCR), Intracranial ORR, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- from establishing the database to July 25, 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 Studien

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1 Basic characteristics of the included literature in the meta-analysis

Study	Interventions	Patients, n (treated/untreated)	Age, years (range)	Female, n (%)	RET-fusion gene, n(%) (RET-KIF5B fusion)	Primary endpoint	Quality assessment
Lu, 2022	Selpercatinib	47 (36/11)	26–72	26 (55.3)	-	ORR	7
Drilon, 2020	Selpercatinib	144 (105/39)	23–86	84 (58.3)	85 (59)	ORR	8
Gainor, 2021	Pralsetinib	121 (92/29)	53–69	61 (50.4)	89 (73.6)	ORR,Safety	8
Griesinger, 2022	Pralsetinib	233 (158/75)	26–87	122 (52.4)	164 (70.4)	ORR,Safety	8
Drilon, 2022	Selpercatinib	316 (247/69)	23–92	183 (57.9)	201 (63.6)	ORR	8
Illini, 2021	Selpercatinib	50 (13/37)	38–89	30 (60)	33 (66)	ORR	7
Meng, 2022	Selpercatinib, Pralsetinib	49 (37/12)	26–77	23 (46.9)	13 (26.5)	ORR	5
Zhou, 2023	Pralsetinib	68 (37/31)	26–79	40(58.8)	44(64.7)	ORR	8

Qualität der Studien:

- Studies with more than 4 stars were included in the meta-analysis → siehe Charakteristika der Population/Studien

Studienergebnisse:

- The combined results showed that the ORR of patients treated with selective RET inhibitors was 67% (95% confidence interval:0.64 to 0.70, $P < 0.01$), DCR was 92% (95%CI: 0.91–0.94, $P < 0.01$), the mPFS was 16.09 months (95%CI: 11.66–20.52, $P < 0.01$)
- *In treated patients with RET mutation, the intracranial ORR was 86% (95%CI:0.74 ~ 0.96, $P < 0.01$).*
- the probability of achieving ORR in the previously treated patients was only 0.44 compared to the untreated patients, indicating that untreated RET fusion gene-positive NSCLC patients treated with RET-TKIs had better tumor response, ORR was better in RET fusion gene-positive NSCLC patients who had been untreated before.

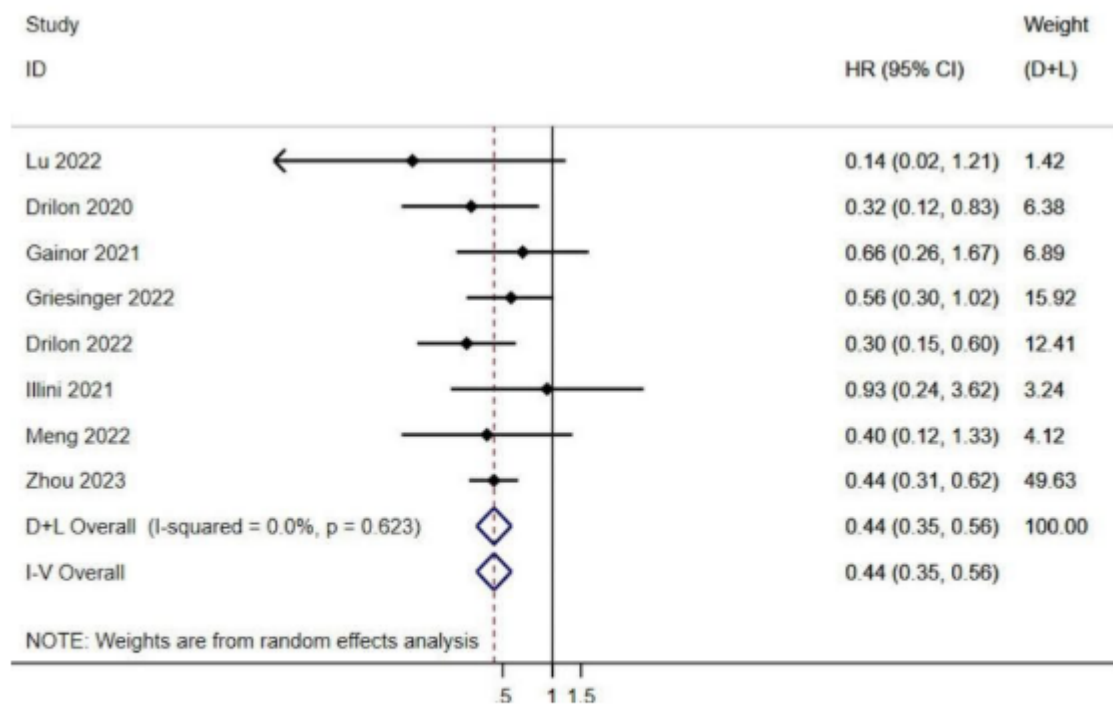


Fig. 2 A double-limb meta-analysis of ORR after treatment with RET-TKIs in RET fusion-positive NSCLC patients treated or untreated

- The major adverse events (grade 3–4) are neutropenia (13%) and anaemia (13%).

Fazit der Autoren

Our results indicate that RET-TKIs have good efficacy and safety for RET fusion-positive NSCLC and intracranial metastases, and previously untreated patients have better drug responses than those who have received treatment. Nevertheless, more research is needed to support our research.

Liu W et al., 2023 [7].

Clinical benefit of pembrolizumab in treatment of first line non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics

Fragestellung

to analyze the impact of different clinical and molecular characteristics on the clinical benefit of pembrolizumab first line treatment in individuals with NSCLC to determine the appropriate biomarkers and guide the choice of treatment

Methodik

Population:

- first line NSCLC individuals
- stage IIIB-IV

Intervention:

- Pembrolizumab monotherapy or combined with chemotherapy

Komparator:

- chemotherapy

Endpunkte:

- OS and/or PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase Science Direct, Google Scholar, and the Cochrane library, as well as the minutes of main oncology meetings.
- The literature was published prior to August 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Ultimately, 2,877 patients from five RCTs were included

Charakteristika der Population/Studien:

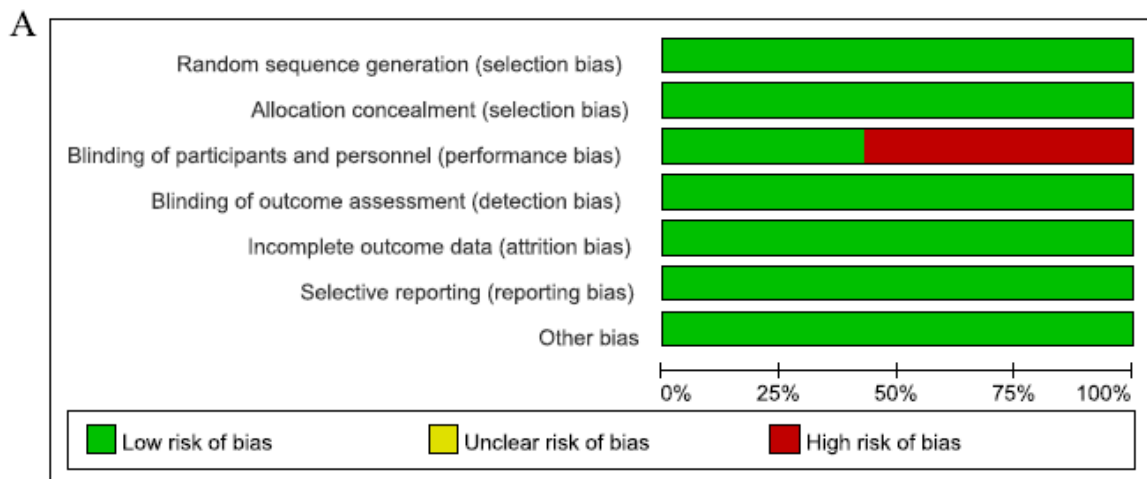
Table 1 Basic characteristics of included studies

Reference	Trial	Treatment line	Study phase	Stage	ICI used (n)	Control arm (n)	Median Age	Males (%)	Squamous (%)	Non-squamous (%)	Never smokers (%)	Tumor PD-L1 expression			ECOG		Primary endpoint
												< 1% (%)	≥ 1% (%)	Unknown (%)	0 (%)	1 (%)	
Awad et al. 2021 [25]	KEY-NOTE-021	1L	II	IIIB/IV	Pembrolizumab + pembretrexed + carboplatin (60)	Pembretrexed + carboplatin (63)	64.3 (37-80)	39	0	100	20	36	64	0	43	56	ORR
Gandhi et al. 2018 [19] Gadgeel et al. 2020 [23]	KEY-NOTE-189	1L	III	metastatic	Pembrolizumab + pembretrexed + platinum (410)	Placebo + pembretrexed + platinum (206)	64.5 (34-84)	58.9	0	100	11.9	30.8	63.0	6.2	43.2	56.0	OS and PFS
Mok et al. 2019 [21]	KEY-NOTE-042	1L	III	Advanced/metastatic	Pembrolizumab (637)	Platinum-based chemotherapy (637)	63 (57-69)	70.8	38.6	61.4	22.1	0	100	0	30.6	69.4	OS
Paz-Ares et al. 2018 [20]	KEY-NOTE-407	1L	III	IV	Pembrolizumab + paclitaxel/nab-paclitaxel + carboplatin (278)	Placebo + paclitaxel/nab-paclitaxel + carboplatin (281)	65 (29-88)	81.4	97.7	2.3	7.3	34.7	63.2	2.1	29.2	70.8	OS and PFS
Reck et al. 2016 [15] Reck et al. 2019 [22]	KEY-NOTE-024	1L	III	IV	Pembrolizumab (154)	Platinum-based chemotherapy (151)	65.2 (33-90)	61.3	18.4	81.6	7.9	0	100	0	35.1	64.6	PFS

- KEY-NOTE-021: ca. 15 % Hirnmetastasen
- KEY-NOTE-024: kaum (<10 %) Pat. mit Hirnmetastasen

Qualität der Studien:

- All RCTs had a low risk of bias, according to the risk of bias analysis



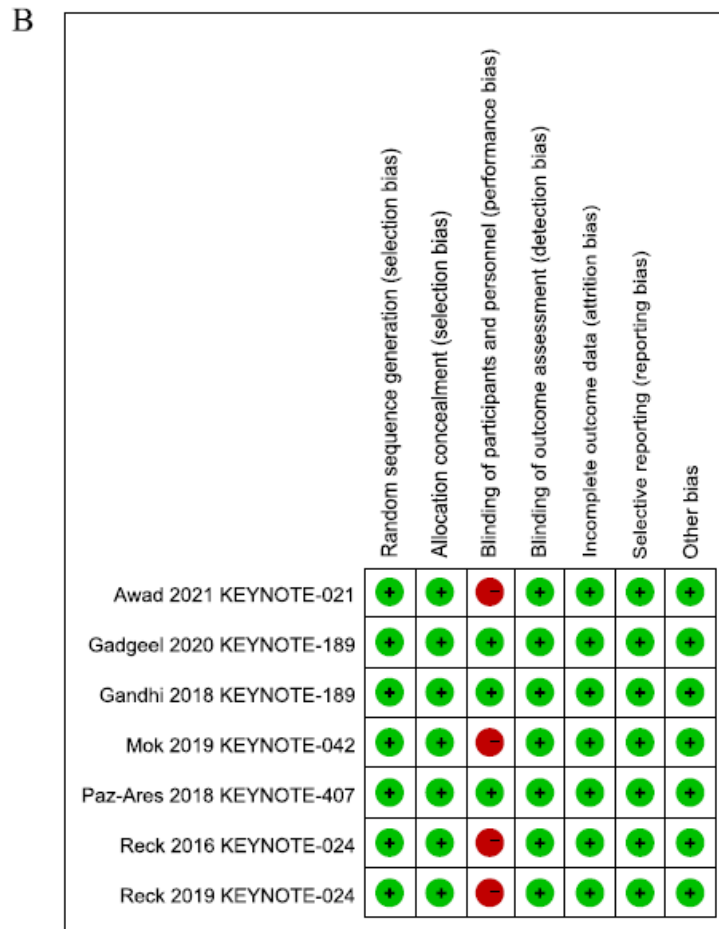


Fig. 2 Assessment of bias risk, **A** risk of bias graph, **B** risk of bias summary

Studienergebnisse:

Effects of pembrolizumab in NSCLC

- Our meta-analysis revealed that pembrolizumab-based first line therapy significantly improved patients' OS (HR 0.66; CI 95%, 0.55–0.79; $p < 0.00001$) (Fig. 3A) and PFS (HR 0.60; CI 95%, 0.40–0.91; $p = 0.02$) (Fig. 3B) compared with chemotherapy in five studies, respectively.

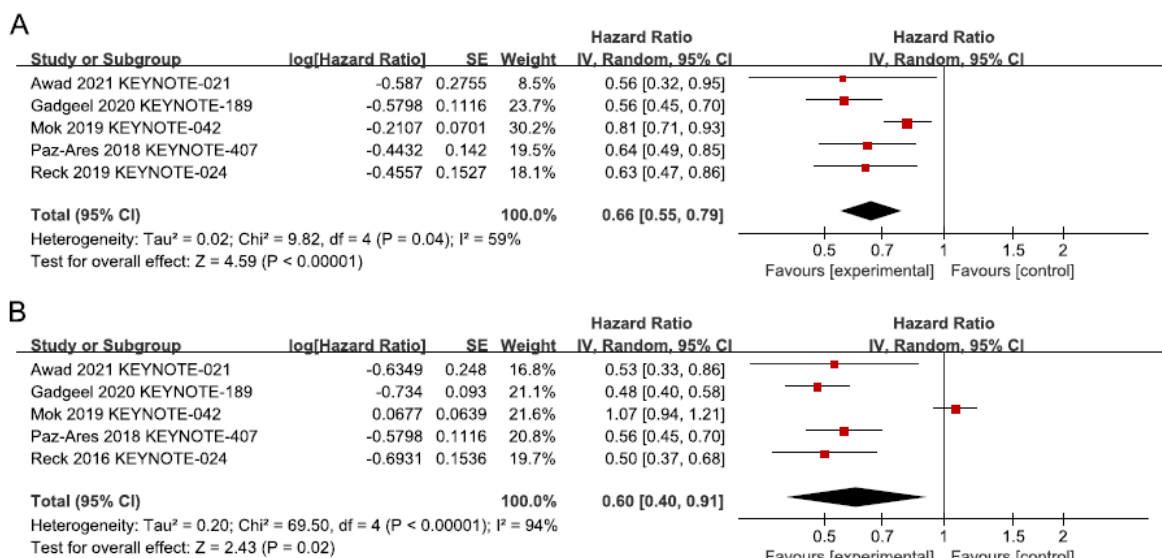


Fig. 3 Forest plots of HRs comparing **A** OS and **B** PFS between pembrolizumab-based therapy and chemotherapy

Subgroups:

Table 2 Analyses of OS in subgroups of patients with varying clinical characteristics

Population	Subgroup	No. of studies	Test of association			Test of heterogeneity	
			HR	CI 95%	p value	I ²	p value
Aged < 65 years	Total	4	0.59	0.42–0.82	0.002	74%	0.009
	monotherapy	2	0.78	0.65–0.93	0.005	24%	0.25
	combination therapy	2	0.47	0.36–0.61	<0.00001	0%	0.51
Aged ≥ 65 years	Total	3	0.68	0.54–0.85	0.0008	0%	0.84
	monotherapy	1	0.64	0.42–0.98	0.04		
	combination therapy	2	0.69	0.53–0.91	0.007	0%	0.60
Aged ≥ 75 years	Total	2	0.82	0.56–1.21	0.32	10%	0.29
	monotherapy	2	0.82	0.56–1.21	0.32	10%	0.29
Male	Total	4	0.74	0.65–0.83	<0.00001	21%	0.28
	monotherapy	2	0.68	0.46–1.00	0.05	71%	0.06
	combination therapy	2	0.70	0.56–0.88	0.002	0%	0.95
Female	Total	4	0.57	0.31–1.06	0.08	87%	<0.0001
	monotherapy	2	0.90	0.71–1.15	0.41	0%	0.83
	combination therapy	2	0.32	0.23–0.46	<0.00001	0%	0.34
Squamous	Total	3	0.71	0.60–0.83	<0.0001	0%	0.71
	monotherapy	2	0.74	0.61–0.92	0.005	0%	0.94
	combination therapy	1	0.64	0.49–0.85	0.002		
Non-squamous	Total	4	0.68	0.52–0.87	0.002	70%	0.02
	monotherapy	2	0.73	0.50–1.07	0.10	73%	0.05
	combination therapy	2	0.59	0.48–0.72	<0.00001	0%	0.36
PS 0	Total	4	0.67	0.54–0.83	0.0002	38%	0.18
	monotherapy	2	0.78	0.61–1.01	0.06	0%	0.97
	combination therapy	2	0.48	0.33–0.69	0.0001	0%	0.63
PS 1	Total	4	0.66	0.52–0.83	0.0005	66%	0.03
	monotherapy	2	0.71	0.48–1.04	0.08	73%	0.05
	combination therapy	2	0.59	0.47–0.74	<0.00001	0%	0.36
Active or previous smoker	Total	3	0.65	0.52–0.82	0.0003	51%	0.13
	monotherapy	2	0.72	0.59–0.88	0.002	24%	0.25
	combination therapy	1	0.54	0.41–0.71	<0.0001		
Never smoker	Total	3	0.57	0.18–1.80	0.34	80%	0.007
	monotherapy	2	1.00	0.73–1.36	0.99	0%	0.92
	combination therapy	1	0.23	0.10–0.54	0.0007		
With brain metastasis	Total	2	0.44	0.27–0.70	0.0006	0%	0.40
	monotherapy	1	0.73	0.20–2.62	0.63		
	combination therapy	1	0.41	0.24–0.67	0.0005		
Without brain metastasis	Total	2	0.60	0.50–0.73	<0.00001	0%	0.70
	monotherapy	1	0.64	0.46–0.88	0.006		
	combination therapy	1	0.59	0.46–0.75	<0.0001		
PD-L1 tumor proportion score < 1%	Total	2	0.55	0.41–0.73	<0.0001	0%	0.58
	combination therapy	2	0.55	0.41–0.73	<0.0001	0%	0.58
PD-L1 tumor proportion score ≥ 1%	Total	3	0.71	0.58–0.87	0.001	53%	0.12
	monotherapy	1	0.81	0.71–0.93	0.003		
	combination therapy	2	0.62	0.50–0.77	<0.0001	0%	0.78
PD-L1 tumor proportion score 1–49%	Total	3	0.72	0.52–1.01	0.06	67%	0.05
	monotherapy	1	0.92	0.77–1.11	0.40		
	combination therapy	2	0.60	0.44–0.81	0.0007	0%	0.77

Table 2 (continued)

Population	Subgroup	No. of studies	Test of association			Test of heterogeneity	
			HR	CI 95%	p value	I ²	p value
PD-L1 tumor proportion score ≥ 50%	Total	4	0.66	0.56–0.76	<0.00001	0%	0.90
	monotherapy	2	0.67	0.57–0.80	<0.00001	0%	0.66
	combination therapy	2	0.60	0.44–0.84	0.002	0%	0.81

Fazit der Autoren

In summary, this meta-analysis revealed that pembrolizumab-based therapy is a valuable option for the treatment of advanced/metastatic NSCLC. Age, sex, smoking history and PD-L1 expression status can be used to predict the clinical benefit of pembrolizumab. Cautious use of pembrolizumab is needed in patients with NSCLC aged ≥ 75 years, females, never smokers, or in patients with TPS 1–49%. Furthermore, pembrolizumab combined with chemotherapy may be a more effective treatment option, regardless of the clinical and molecular characteristics of patients with NSCLC. The results of this analysis will contribute to the design of future clinical trials based on predefined subgroups.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2025 [5,6].

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

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 4.0

Zielsetzung/Fragestellung

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

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update - Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2019-2022 dabei wurden mit Version 4.0 folgende therapeutische Kapitel aktualisiert:

Kapitel "NSCLC I und II" (Kapitel 8.3): Aktualisierung neoadjuvante und adjuvante Therapien
Kapitel „NSCLC Stadium III“ (Kapitel 8.5): Aktualisierung neoadjuvante und adjuvante Therapien

Kapitel „NSCLC Stadium IV mit Treiber Mutationen“ (Kapitel 8.6.4): Aktualisierung des therapeutischen Spektrums

Alle Statements und Empfehlungen der Leitlinie sowie sämtliche Hintergrundtexte wurden geprüft. Sie wurden entweder bestätigt oder modifiziert. Soweit erforderlich, wurden neue Statements und Empfehlungen hinzugenommen.

- Repräsentatives Gremium zutreffend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz für die Originale Version 2 dargelegt
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Jährliche Überprüfung der Aktualität. Gültig bis max. 2030 bzw. bis zur nächsten Aktualisierung

Recherche/Suchzeitraum:

- Für die in der Version 4 überarbeiteten Themen wurden neben Hinweisen der Experten*innen auf neue Studienergebnisse neue oder geänderte Zulassungsverfahren bei der europäischen Arzneimittelagentur (EMA), die Nutzenbewertungen von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V (AMNOG) sowie die Ergebnisse einer internationalen „Living“-Leitlinie zum Lungenkarzinom (ASCO-Living-Guideline zum NSCLC Stadium IV) zur Themenpriorisierung berücksichtigt. Hieraus ergaben sich die kurzfristig zu bearbeitende Fragestellungen für das Update der Version 4
- Nutzung von Recherchen und Datenextraktionen, die im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) erfolgt sind
- Es erfolgte eine Recherche nach Frühen Nutzenbewertungen auf den Webseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – zuletzt am 20.11.2024.
- Zu einigen Fragestellungen können vergleichende Studiendaten aus den AMNOG-Dokumenten als Grundlage einer Evidenzbewertung bzgl. Nutzen und Schaden gegenüber einer Vergleichsintervention verwendet werden. Zu anderen Fragestellungen sind die entsprechenden AMNOG-Verfahren entweder noch nicht abgeschlossen, noch nicht gestartet oder erlauben keine Wirksamkeitsaussagen aufgrund fehlender direkter Vergleiche.
- Dort wo keine vergleichenden Daten aus dem AMNOG-Verfahren vorliegen oder ein Abschluss des Verfahrens noch nicht erfolgt ist, erfolgte die Bearbeitung der Fragen zunächst im Expertenkonsens

LoE

- Bei den Aktualisierungen der Leitlinie (2013-2023) wurde das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet. In den folgenden Aktualisierungen wurde das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2011 sowie zu einzelnen Fragen das GRADE-Systems (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

GOR

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung
A	Starke Empfehlung für oder gegen ein Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht
0	offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann

Tabelle 6: Kategorien der Konsensstärke

Konsensstärke	Beschreibung
Konsens	> 75-95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% Zustimmung der Stimmberechtigten
Starker Konsens	> 95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% Zustimmung der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

- Es handelt sich um eine weitere Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom, deren Version 1 aus dem Jahr 2018 ist. Für die Aktualisierung ausgewählter Fragestellungen in der Version 2 von 2022 sind systematische Recherchen sowie Evidenzberichte angegeben. Für die Version 3 wurden im Rahmen des Übergangs in eine „Living-Guideline“ mit jährlichen Updates Themen bzw. Schlüsselfragen formuliert für die systematische Recherchen durchgeführt werden sollten. Da die Bearbeitung des Kapitels im Rahmen der Version 3 nicht abgeschlossen werden konnte, sollten die Suchstrategien, Suchergebnisse sowie die Bewertung der eingeschlossenen Publikationen im Report zur Version 4 dokumentiert werden. Diese konnten dem nun vorliegenden Leitlinienreport zur Version 4 nicht entnommen werden.
- Der vorliegenden Version 4 ist kein Hinweis auf systematische Literaturrecherchen zu entnehmen. Für die in Version 4 überarbeiteten Themen wurden lediglich Recherchen auf den Webseiten des G-BA und IQWiG durchgeführt. Sofern keine vergleichenden Daten aus abgeschlossenen AMNOG Verfahren vorlagen, erfolgte die Bearbeitung im Expertenkonsens

Empfehlungen

Systemtherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

8.83	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	<p>Bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom 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 Chemo-Immuntherapie angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin + Paclitaxel oder NabPaclitaxel + Pembrolizumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab • platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab + Ipilimumab über 2 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab + Ipilimumab über 2 Jahre. • platinbasierte Chemotherapie + Durvalumab + Tremelimumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab alle 4 Wochen und einer 5. Dosis Tremelimumab; zusammen mit der 6. Dosis Durvalumab • platinbasierte Chemotherapie + Cemiplimab (bei PD-L1 Status $\geq 1\%$), alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von Cemiplimab alle 3 Wochen 	
Level of Evidence 1b	[1030] , [1031] , [881] , [1032] , [1033] , [1034] , [1035] , [1036] , [1037]	
	Starker Konsens	



8.84	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	<p>Bei NSCLC-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</p> <ul style="list-style-type: none">• Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten),• Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder• Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) <p>als Erstlinientherapie angeboten werden, sofern nicht patienten- oder tumorbezogene Gründe für eine Kombinationsbehandlung sprechen.</p>	
Level of Evidence 1b	[1030] , [1032] , [1034] , [1033] , [1035]	
	Starker Konsens	
8.88	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	<p><u>Patienten mit NSCLC Stadium IV mit besonderen Risikofaktoren für eine Immuntherapie</u></p> <p>Patienten mit Autoimmunerkrankungen und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine Immun- (Kombinations-) Therapie angeboten werden, wenn die Autoimmunerkrankung nicht lebensbedrohlich und nicht aktiv ist. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.</p> <p>Patienten mit kontrollierter Hepatitis B oder C oder einer kontrollierten HIV Erkrankung und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine Immun- (Kombinations-) Therapie angeboten werden. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.</p>	
	Starker Konsens	

8.89	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	<p>NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im UICC Stadium IV sowie ECOG 0-1, welche keine therapierbaren Mutationen aufweisen und für eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren nicht geeignet sind, sollen 4-6 Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie angeboten werden.</p> <p>Folgende Schemata werden empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin + nab-Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Vinorelbine, • Cisplatin/Carboplatin + Docetaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabin. 	
Level of Evidence 1a	[1044], [871], [1045], [1046], [1047], [1048], [1049], [1050], [1051], [1052]	
	Starker Konsens	

Systemtherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen und ECOG 2 oder ältere Patienten

8.96	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	<p>Bei NSCLC-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</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) <p>als Erstlinientherapie angeboten werden.</p>	
	Starker Konsens	

8.97	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV sowie ECOG 2 mit Komorbiditäten, welche eine platinhaltige Kombinationstherapie nicht erlauben, kann eine Mono-Chemotherapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.98	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV und ECOG 2-3 oder ältere Patienten ≥ 70 Jahre kann in der palliativen Erstlinientherapie unabhängig vom PD-L1 Status eine Monotherapie mit Atezolizumab angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Systemtherapie bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

8.99	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	<p>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 Chemo-Immuntherapie angeboten werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>platinbasierte Chemotherapie + Durvalumab + Tremelimumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab alle 4 Wochen und einer 5. Dosis Tremelimumab; zusammen mit der 6. Dosis Durvalumab. (In der Zulassungsstudie konnte zudem Pemetrexed in der Erhaltung alle 4 Wochen fortgesetzt werden, wenn es als Kombinationspartner zu Platin in den ersten vier Zyklen eingesetzt wurde.)</p> <p>platinbasierte Chemotherapie + Cemiplimab (bei PD-L1 Status $\geq 1\%$), alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von Cemiplimab alle 3 Wochen. (In der Zulassungsstudie konnte zudem Pemetrexed in der Erhaltung alle 3 Wochen fortgesetzt werden, wenn es als Kombinationspartner zu Platin in den ersten vier Zyklen eingesetzt wurde).</p>	
Level of Evidence 1a	[728] , [1030] , [1040] , [1090] , [1041] , [1091] , [1043] , [1038] , [882] , [1035] , [1034] , [1039] , [1033] , [1036] , [1037]	
	Starker Konsens	

8.100	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	<p>Bei NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV, 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</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) <p>als Erstlinientherapie angeboten werden, sofern nicht patienten- oder tumorbezogene Gründe für eine Kombinationsbehandlung sprechen.</p>	
Level of Evidence 1	[1033] , [1030] , [1032]	
	Konsens	
8.104	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	<p><u>Patienten mit NSCLC Stadium IV mit besonderen Risikofaktoren für eine Immun-Therapie</u></p> <p>Patienten mit Autoimmunerkrankungen und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine Immun- (Kombinations-) Therapie angeboten werden, wenn die Autoimmunerkrankung nicht lebensbedrohlich und nicht aktiv ist. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.</p> <p>Patienten mit kontrollierter Hepatitis B oder C oder einer kontrollierten HIV Erkrankung und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine Immun- (Kombinations-) Therapie angeboten werden. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.</p>	
	Konsens	
8.105	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	<p>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 angeboten werden.</p> <p>Folgende Schemata werden empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	
Level of Evidence 1b	[750] , [751] , [752] , [753] , [754] , [1092] , [664] , [1093] , [1094] , [1095] , [1096] , [759] , [762] , [764] , [1097] , [1098] , [1028] , [1062] , [1063] , [1064] , [1065] , [1099] , [1066] , [1067] , [1100] , [1101] , [1102] , [1103]	
	Starker Konsens	

Systemtherapie bei Patienten mit nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen und ECOG2 oder ältere Patienten

8.109	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	<p>Bei NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV und ECOG 2, welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, sollte eine Monotherapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) <p>als Erstlinientherapie angeboten werden.</p>	
	Starker Konsens	

8.110	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	<p>NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV sowie ECOG 2 mit Komorbiditäten, welche eine platinhaltige Kombinationstherapie nicht erlauben, kann eine Mono-Chemotherapie angeboten werden.</p>	
	Starker Konsens	

8.111	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	<p>NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV und ECOG 2-3 oder älteren Patienten ≥ 70 Jahre kann in der palliativen Erstlinientherapie unabhängig vom PD-L1 Status eine Monotherapie mit Atezolizumab angeboten werden.</p>	
	Starker Konsens	

Systemtherapie bei Patienten mit RET-Fusion

8.147	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	<p>Patienten mit NSCLC Stadium IV und nachgewiesener RET-Fusion sollte eine Erstlinientherapie mit einem spezifischen RET-Inhibitor (Selpercatinib) angeboten werden.</p>	
	Starker Konsens	

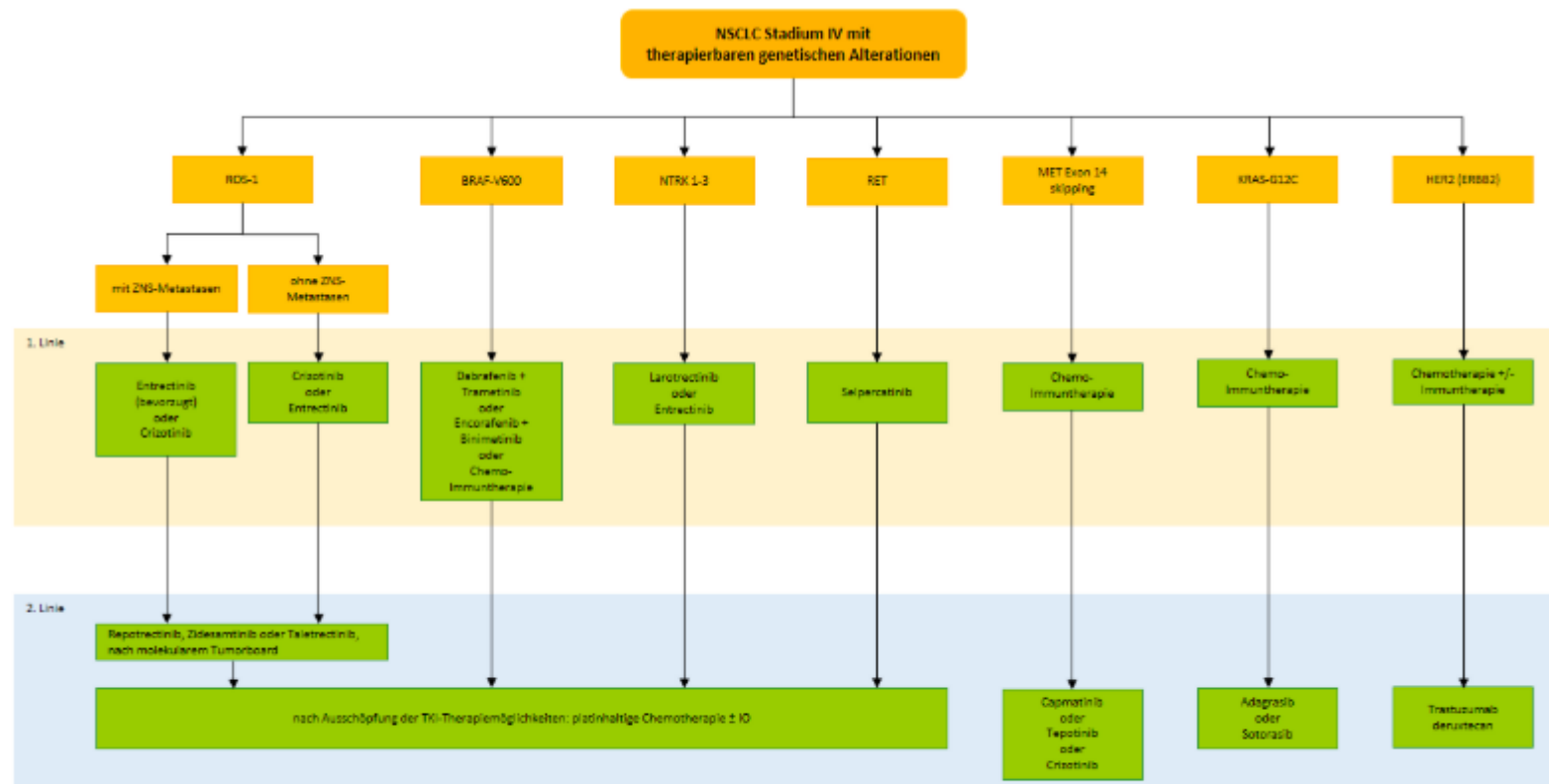


Abbildung 19: Flowchart NSCLC IV mit therapierbaren Treibermutationen - ROS, BRAF, NTRK, RET, MET, KRAS, HER2

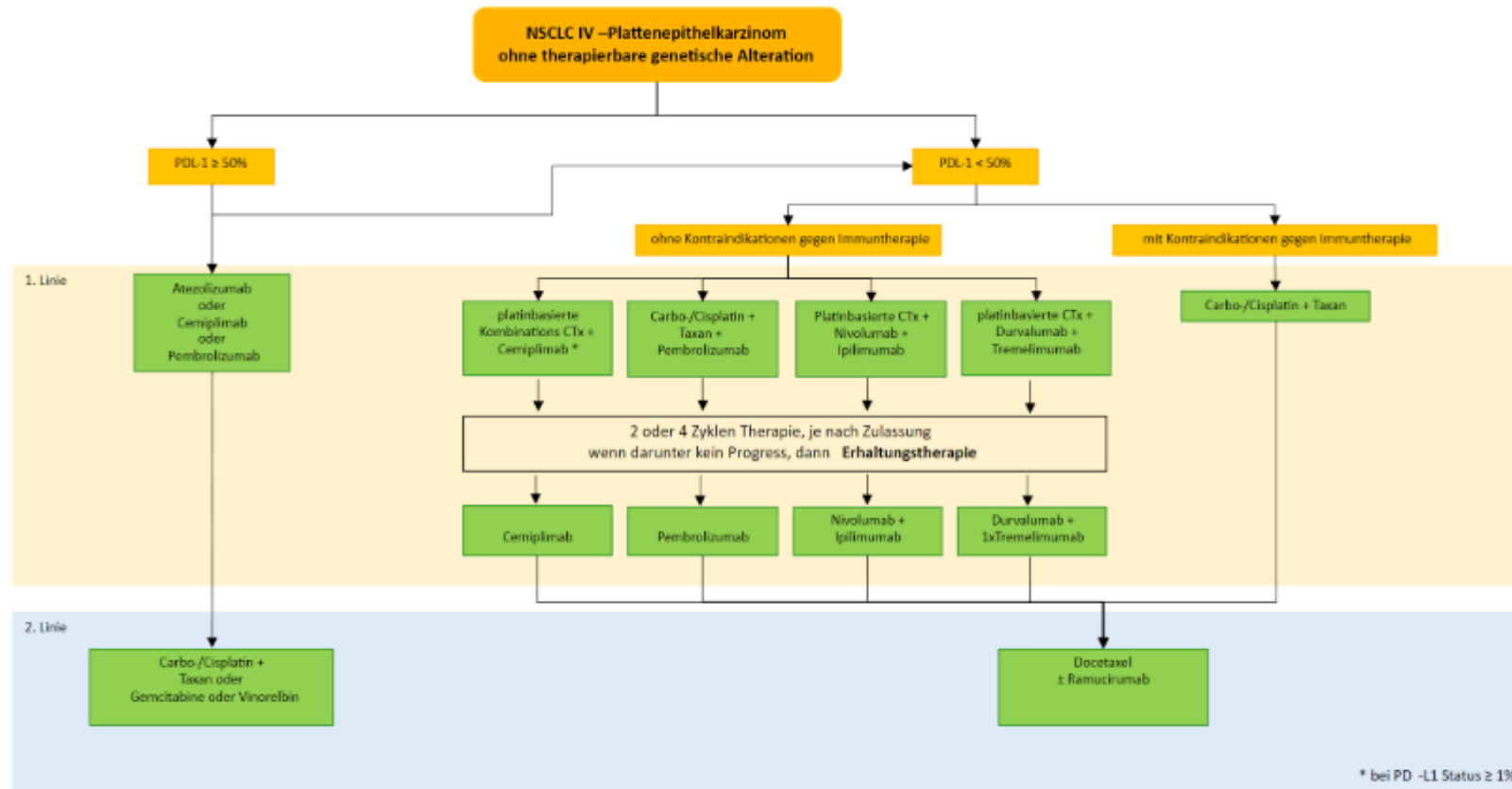


Abbildung 20: Flowchart NSCLC IV Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare Treibermutationen

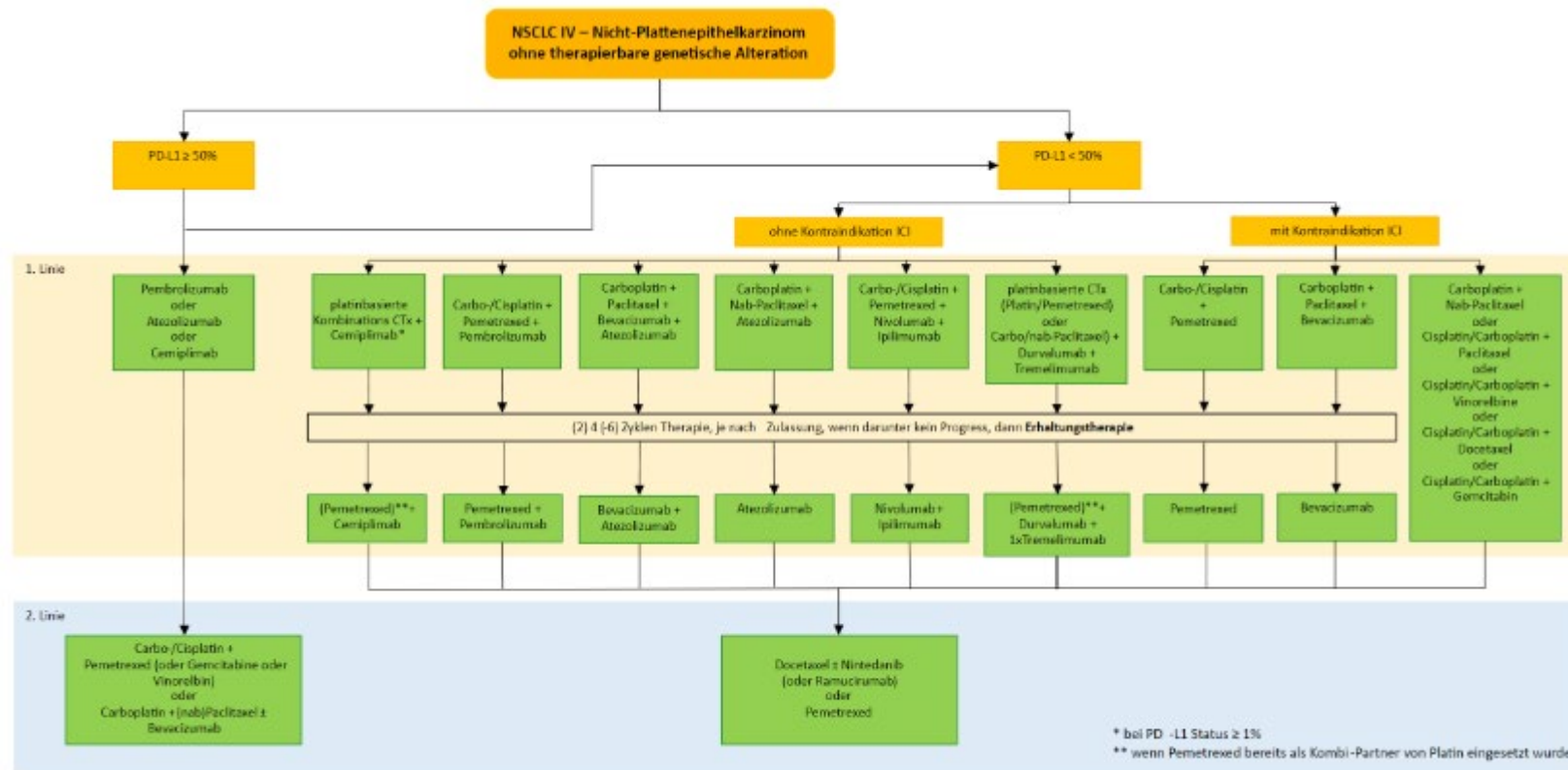


Abbildung 21: Flowchart NSCLC IV Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alteration (modifiziert 2024)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [8].

Lung cancer: diagnosis and management.

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update (This guideline replaces CG121, and is the basis of QS17); Last updated: 14 March 2023
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/ GoR

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

Sonstige methodische Hinweise (Updates)

- March 2024: withdrawal of the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib
- July 2023: added the NICE technology appraisal guidance on dabrafenib and trametinib, mobocertinib, selpercatinib. 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.

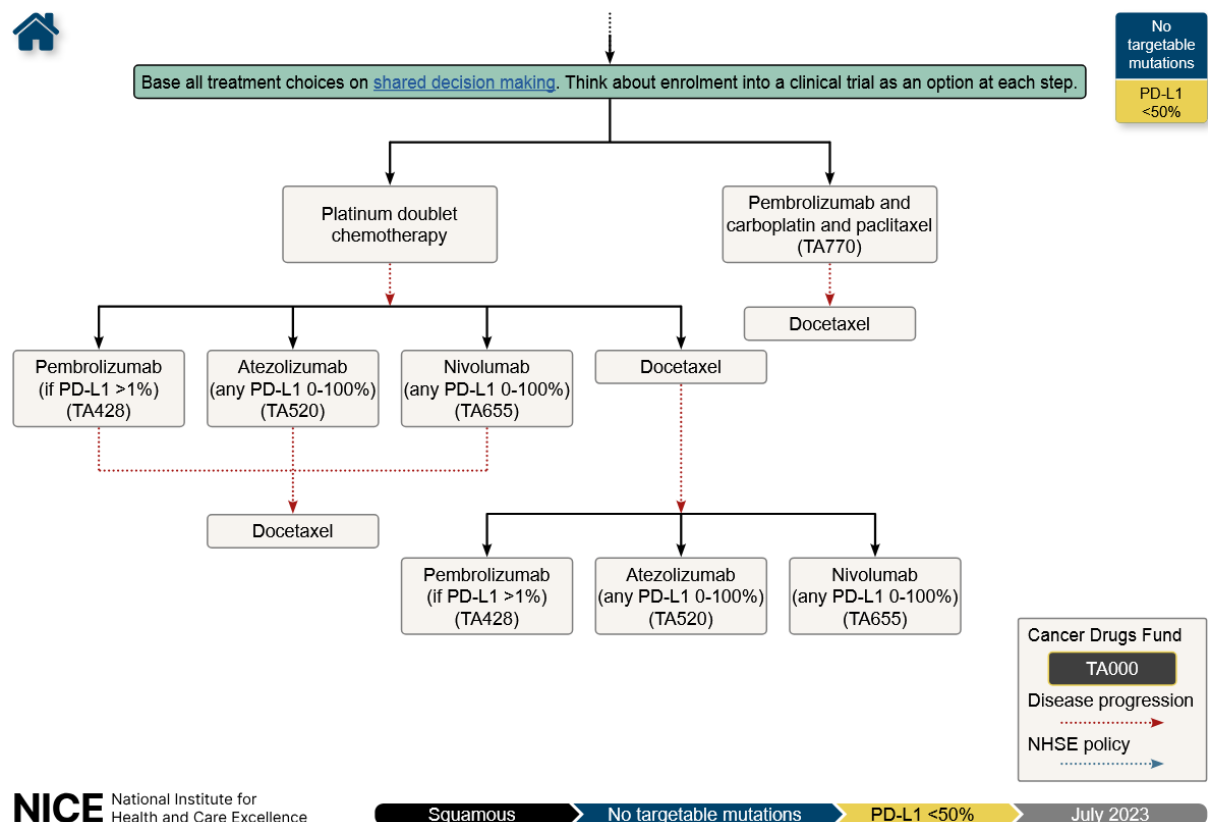
Recommendations

Squamous non-small-cell lung cancer

No targetable mutations, PD-L1 less than 50%

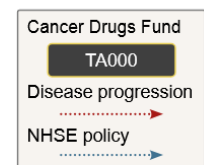
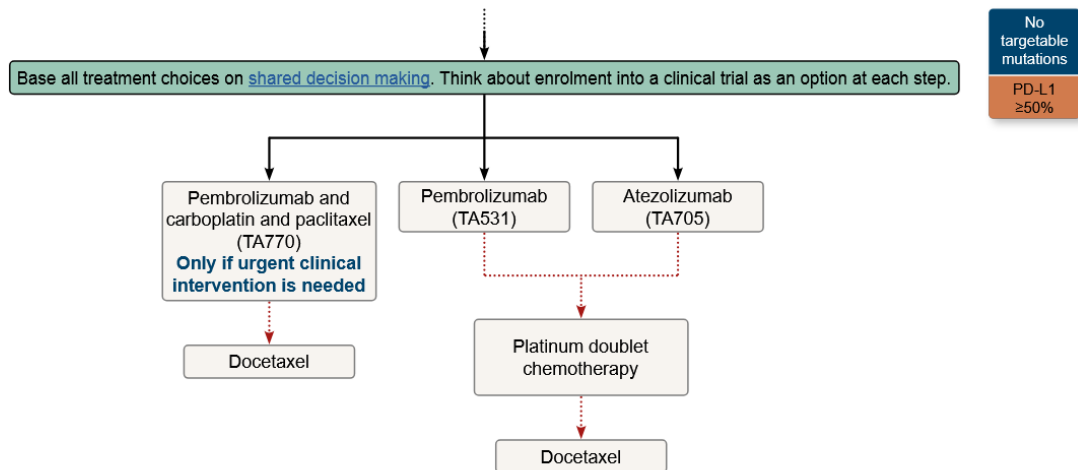
Initial recommended treatment options are:

- platinum doublet chemotherapy or
- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel](#).



No targetable mutations, PD-L1 50% or higher
Initial recommended treatment options are:

- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel](#) (only if urgent clinical intervention is needed) or
- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#) or
- the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab](#).



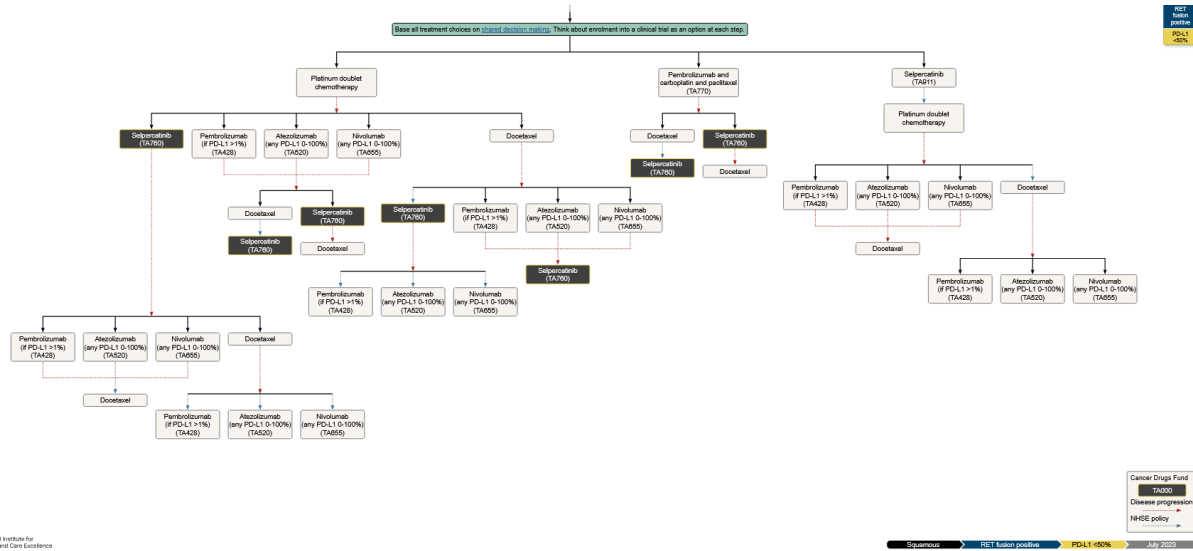
NICE National Institute for
Health and Care Excellence



RET fusion positive, PD-L1 less than 50%

Initial recommended treatment options are:

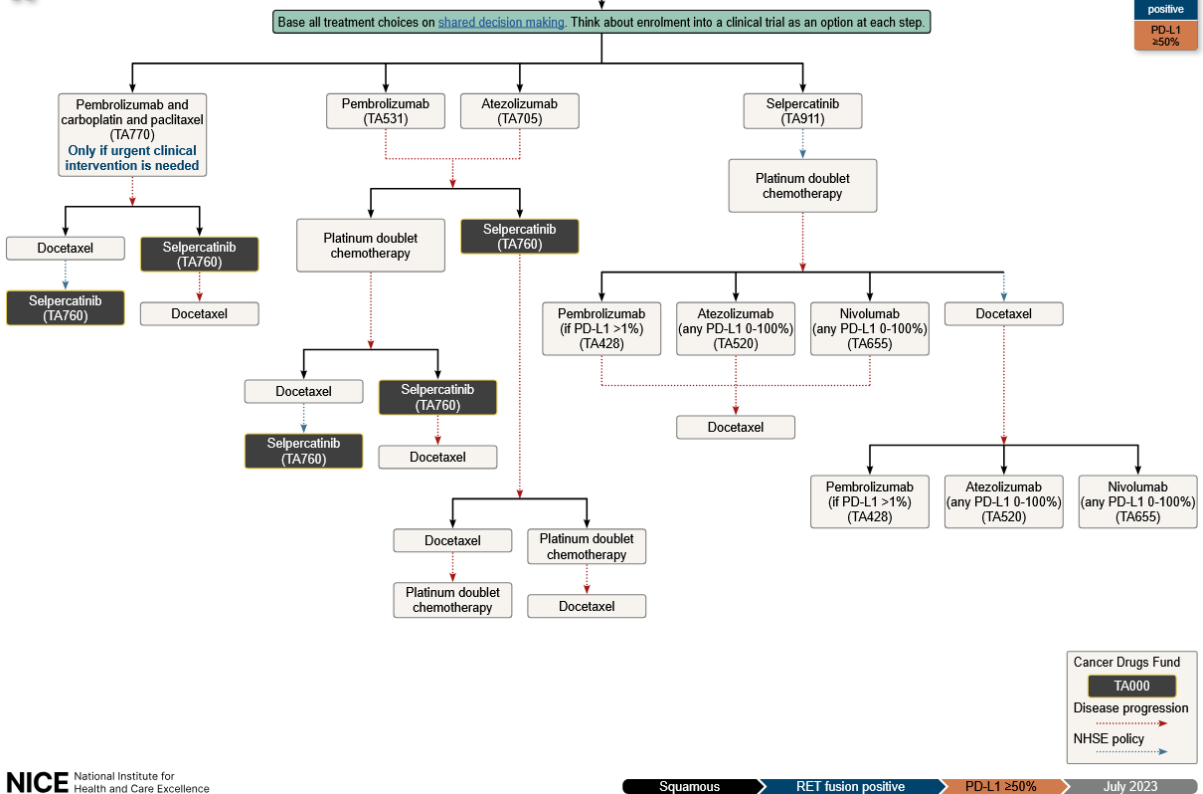
- platinum doublet chemotherapy or
- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel](#) or
- the [NICE technology appraisal guidance on selipercatinib](#).



RET fusion positive, PD-L1 50% or higher

Initial recommended treatment options are:

- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel](#) (only if urgent clinical intervention is needed) or
- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#) or
- the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab](#) or
- the [NICE technology appraisal guidance on selpercatinib](#).

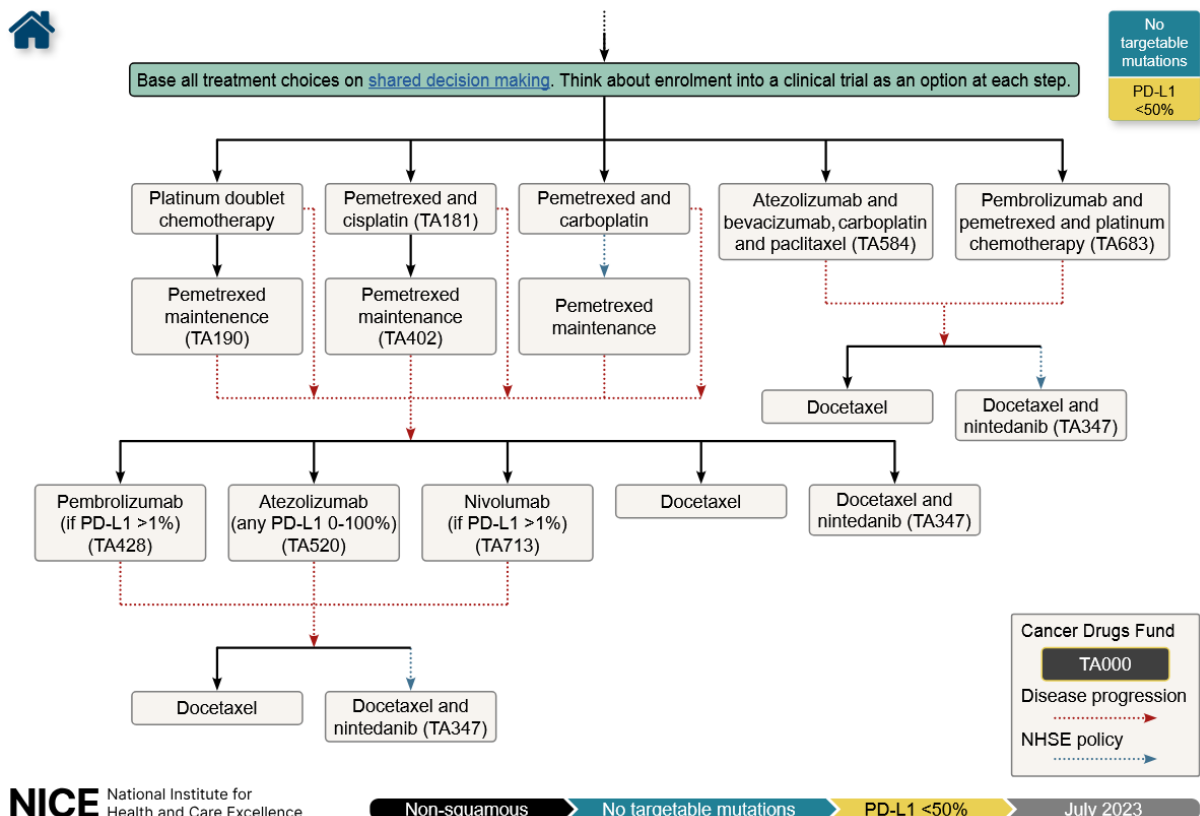


Non-squamous non-small-cell lung cancer

No targetable mutations, PD-L1 less than 50%

Initial recommended treatment options are:

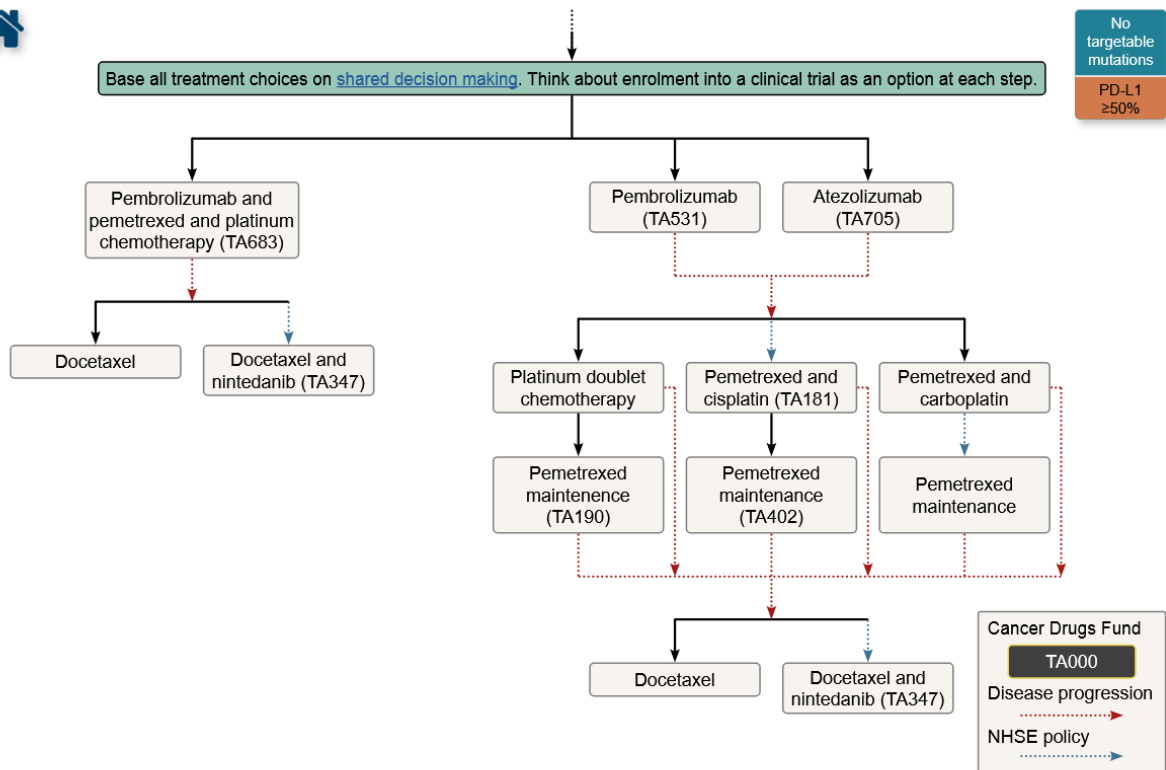
- platinum doublet chemotherapy or
- the [NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin](#) or
- pemetrexed and carboplatin or
- the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab and bevacizumab, carboplatin and paclitaxel](#) or
- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab and pemetrexed and platinum chemotherapy](#).



No targetable mutations, PD-L1 50% or higher

Initial recommended treatment options are:

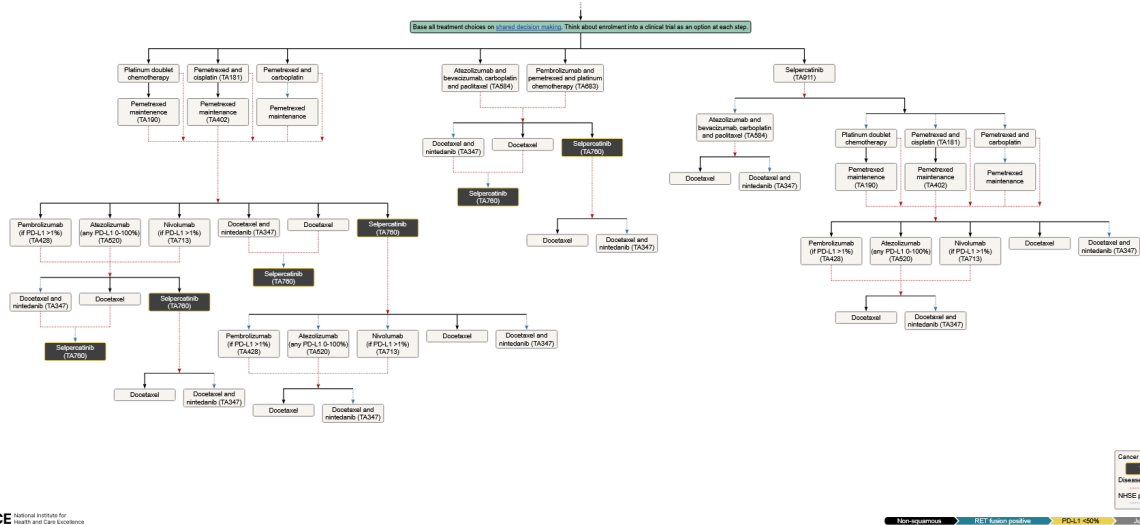
- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab and pemetrexed and platinum chemotherapy](#) or
- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#) or
- the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab](#).



RET fusion positive, PD-L1 less than 50%

Initial recommended treatment options are:

- platinum doublet chemotherapy or
- the [NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin](#) or
- pemetrexed and carboplatin or
- the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab and bevacizumab, carboplatin and paclitaxel](#) or
- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab and pemetrexed and platinum chemotherapy](#) or
- the [NICE technology appraisal guidance on selpercatinib](#).

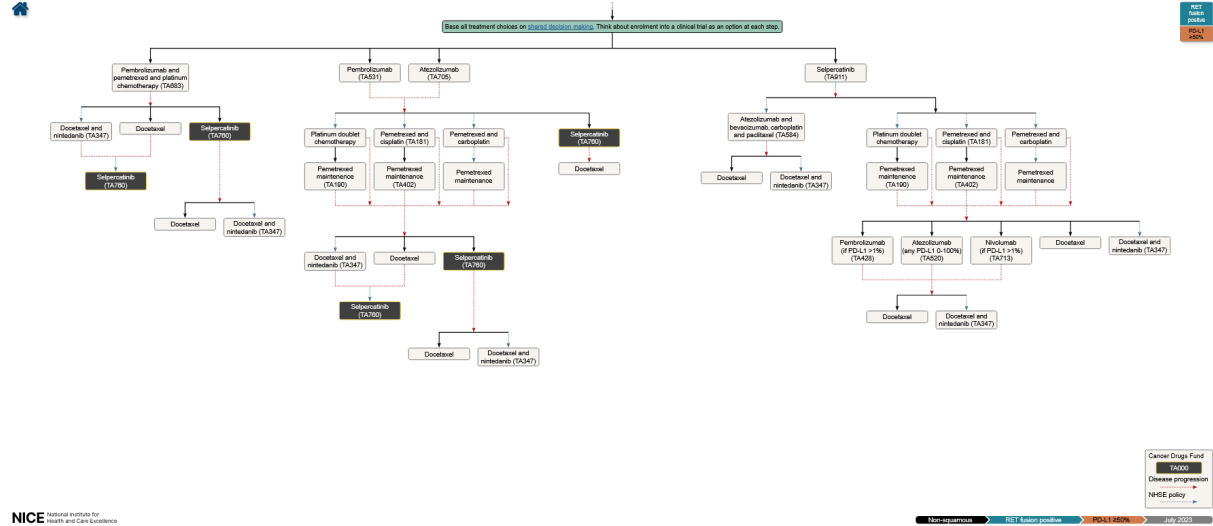


NICE National Institute for Health and Care Excellence

RET fusion positive, PD-L1 50% or higher

Initial recommended treatment options are:

- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab and pemetrexed and platinum chemotherapy](#) or
- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#) or
- the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab](#) or
- the [NICE technology appraisal guidance on selipercatinib](#).



NICE National Institute for Health and Care Excellence

Alberta Health Service (AHS), 2024 [1,2].

Advanced non-small cell lung cancer: driver mutation negative /positive

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- The PubMed database was searched for relevant studies, guidelines and consensus documents published up to December 2023.
- Online resources from oncology-based health organizations and guideline developers were also systematically searched, and relevant guidelines from the following organizations were considered in the development of our recommendations: American Society of Clinical Oncology (ASTRO), European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

LoE/GoR

Levels of Evidence

I	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity
II	Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, expert opinion

Strength of Recommendations

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit; strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit; generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.); optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome; generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome; never recommended

Recommendations

Hinweis: Verweis in der AHS LL zum NSCLC mit Treibermutationen auf LL ohne Treibermutationen. Daher werden die Empfehlungen aus beiden Leitlinien dargestellt

RET Fusions:

RET rearrangement occurs in 1-3% of patients with NSCLC. The LIBRETTO-001¹⁸ and ARROW¹⁹ clinical trials showed the clinical benefit of using selpercatinib (LOXO-292) and pralsetinib (BLU-667) as potent and selective inhibitors for the RET fusion positive NSCLC.

33. Treatment with selpercatinib is recommended as first-line therapy for patients with RET fusion-positive NSCLC. Pralsetinib is not funded in Alberta and can be difficult to access.
34. When targeted therapy is no longer available, subsequent treatment options include platinum doublet chemotherapy or clinical trial. See [Advanced NSCLC: Driver Mutation Negative](#) guidelines.

First Line Management (PD-L1 \geq 50%)

7. First-line treatment with pembrolizumab monotherapy is recommended as the standard therapy for patients with PD-L1 \geq 50% and no contraindications to immunotherapy, regardless of squamous or non-squamous histology (KEYNOTE 024).¹²
8. Consider chemo-immunotherapy treatment in NSCLC patients who are never-smokers with PD-L1 \geq 50%.¹⁵
9. Dual immunotherapy (nivolumab and ipilimumab) combined with platinum-doublet chemotherapy can also be considered for select patients (CHECKMATE 9LA).¹⁶
10. Pemetrexed is preferred for non-squamous histology only.

First Line Management (PD-L1 1-49%, PD-L1 < 1%)

12. First-line treatment with combination chemo-immunotherapy with platinum-doublet chemotherapy and pembrolizumab is recommended as the standard therapy for patients with PD-L1 < 50% and no contraindications to immunotherapy, as per KEYNOTE 189¹³ (non-squamous) and KEYNOTE 407¹⁴ (squamous) clinical trials.
13. Dual immunotherapy (nivolumab and ipilimumab) combined with platinum-doublet chemotherapy for the first two cycles can also be considered for select patients (CHECKMATE 9LA)¹⁶.
14. Pemetrexed should be used for non-squamous histology only.

Owen DH et al, 2025 [9].

Therapy for stage IV non-small cell lung cancer with driver alterations: ASCO living guideline, vers. 2024.3.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft teilweise zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- Based on routine literature searches (up to September 16, 2024), this version of the stage IV NSCLC with driver alterations living guideline reviews new evidence to assess if recommendations are up to date.
- The literature on a specific topic (e.g., stage IV NSCLC) is searched on an ongoing basis, at a rate of every six weeks or earlier, by an ASCO staff member searching for evidence that meets the guideline systematic review inclusion criteria.
- The guideline Expert Panel (Appendix Table A2) reviewed new evidence from three studies¹³⁻¹⁵ that met the systematic review inclusion criteria.

LoE/GoR

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades¹⁰

Grade	Definition
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 Recommendations

Guideline recommendations fall along a continuum depicted below; the strength of recommendations fall into two categories: strong and conditional.¹⁴

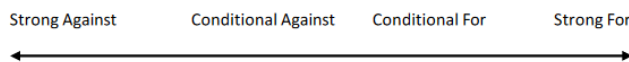


Table 2. Definitions for Strength of Recommendation

Strength of Recommendation	Definition
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.
Conditional/Weak ^a	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.

^a The label 'Weak' was previously used to label these recommendations. This term has now been replaced by 'Conditional.' Both labels have the same definition in the context of ASCO strength of the recommendation.

Empfehlungen

Driver Alteration	Recommendation	Evidence Quality	Strength of Recommendation
RET rearrangement	1.14. Clinicians should offer selpercatinib	High	Strong
	1.15. If selpercatinib is not available, clinicians may offer pralsetinib	Moderate	Strong
	1.16. If selpercatinib or pralsetinib are not available, clinicians may offer standard therapy following the non-driver alteration guideline	Low	Weak

Recommendations

Clinical question 1: What are the most effective first-line treatment options for patients with good performance status and the following biomarkers?

Nonsquamous cell carcinoma			
PD-L1 expression TPS \geq 50%	1.1. Clinicians should offer single-agent pembrolizumab or cemiplimab or atezolizumab	High	Strong
	1.2. Clinicians may offer pembrolizumab + carboplatin + pemetrexed or cemiplimab + carboplatin + pemetrexed	Moderate	Weak
	1.3. Clinicians may offer atezolizumab + carboplatin + nab-paclitaxel with or without bevacizumab (in the absence of contraindications to bevacizumab)	Moderate	Weak
	1.4. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab	Moderate	Weak
	1.5. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
	1.6. Clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
PD-L1 expression, TPS 1%-49%	1.7. Clinicians should offer pembrolizumab + carboplatin + pemetrexed or cemiplimab + carboplatin + pemetrexed	Moderate	Strong
	1.8. Clinicians may offer atezolizumab + carboplatin + (nab)-paclitaxel \pm bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab	Moderate	Weak
	1.9. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab	Moderate	Weak
	2.0. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
	2.1. Clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
	2.2. For patients who are ineligible for or decline the combination of doublet platinum \pm anti-PD-(L)1, clinicians may offer monotherapy with anti-PD-1	Moderate	Weak
Unknown or negative PD-L1 expression, TPS <1%	2.3. Clinicians may offer pembrolizumab + carboplatin + pemetrexed or cemiplimab + carboplatin + pemetrexed	Moderate	Weak
	2.4. Clinicians may offer atezolizumab + carboplatin + (nab)-paclitaxel \pm bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab	Moderate	Weak
	2.5. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab	Moderate	Weak
	2.6. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
	2.7. Clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
Squamous cell carcinoma			
PD-L1 expression, TPS \geq 50%	3.1. Clinicians should offer single-agent pembrolizumab or cemiplimab or atezolizumab	High	Strong
	3.2. Clinicians may offer pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel (or nab-paclitaxel) or cemiplimab + carboplatin + paclitaxel	Moderate	Weak
	3.3. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab	Moderate	Weak
	3.4. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
	3.5. Clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak



PD-L1 expression, TPS 1%-49%	3.6. Clinicians should offer pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel (or nab-paclitaxel) or cemiplimab + carboplatin + paclitaxel	Moderate	Strong
	3.7. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab	Moderate	Weak
	3.8. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
	3.9. Clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
Unknown or negative PD-L1 expression, TPS <1%	4.0. For patients who are ineligible for or decline the combination of doublet platinum ± anti-PD-(L)1, clinicians may offer single-agent anti-PD-1	Moderate	Weak
	4.1. Clinicians should offer pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel (or nab-paclitaxel) or cemiplimab + carboplatin + paclitaxel	Moderate	Weak
	4.2. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab	Moderate	Weak
	4.3. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
Patients with unspecified histology	4.4. Clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
	4.5. Patients with advanced lung cancer should be referred to interdisciplinary palliative care teams (consultation) that provide inpatient and outpatient care early in the course of disease, alongside active treatment of their cancer	High	Strong
	4.6. For patients who are not candidates for immune checkpoint inhibitor therapy, clinicians should offer platinum doublet combination therapy for patients with preserved PS.	High	Strong
	4.7. Clinicians may offer nonplatinum therapy combinations for patients who have contraindications to platinum therapy	Moderate	Weak
Patients with contraindications to bevacizumab	4.8. Bevacizumab should be avoided for patients with squamous cell carcinoma histologic type, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG PS >1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension	High	Strong
	4.9. Maintenance bevacizumab given with pemetrexed has no survival advantage and significant increased toxicity compared to maintenance pemetrexed or bevacizumab alone	Moderate	Weak

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, February 2025)
am 20.02.2025

#	Suchschritt
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	#2 AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	nsclc*:ti,ab,kw
5	#1 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Feb 2020 to present
7	#5 with Cochrane Library publication date from Feb 2023 to present

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 20.02.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

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

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh] OR Lung Neoplasms[mh:noexp]
2	nsclc*[tiab]
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*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
9	#8 NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal])
10	#9 NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))

#	Suchschritt
	systematische Reviews
11	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[majr]
12	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0]
13	(#12) 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])
14	#2 OR #11 OR #13
15	(#14) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] 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 metasyntes*[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 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"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
16	(#15) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
17	(#16) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
18	(#17) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
19	(#18) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MESH] AND animals[MeSH:noexp]))
	systematische Reviews ohne Leitlinien
20	(#18) NOT (#10)
21	(#20) AND ("2023/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 21.02.2025

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

Referenzen

1. **Alberta Health Service (AHS)**. Advanced non-small cell lung cancer: driver mutation negative, vers. 1 [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2024. [Zugriff: 28.05.2025]. (Clinical practice guideline; Band LU-012). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu012-nsclc-mutation-negative.pdf>.
2. **Alberta Health Service (AHS)**. Advanced non-small cell lung cancer: driver mutation positive, vers. V1 [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2024. [Zugriff: 28.05.2025]. (Clinical practice guideline; Band LU-011). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu011-advanced-nsclc-driver-mutation-positive.pdf>.
3. **Ke JY, Huang S, Jing ZT, Duan MC**. The efficacy and safety of selective RET inhibitors in RET fusion-positive non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Invest New Drugs* 2023;41(5):768-776.
4. **Leighl NB, Ismaila N, Durm G, Florez N, Freeman-Daily J, Pellini B, et al**. Therapy for stage IV non-small cell lung cancer without driver alterations: ASCO living guideline, vers. 2024.3. *J Clin Oncol* 2025;43(10):e17-e30.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))**. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport, Version 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 28.05.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_4.0.pdf.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))**. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langvers. 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 28.05.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf.
7. **Liu W, Huo G, Chen P**. Clinical benefit of pembrolizumab in treatment of first line non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics. *BMC Cancer* 2023;23(1):458.
8. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Lung cancer: diagnosis and management [online]. NG122. Last updated 08.03.2024. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 28.05.2025]. (NICE guideline). URL:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573>.

9. **Owen DH, Ismaila N, Ahluwalia A, Feldman J, Gadgeel S, Mullane M, et al.** Therapy for stage IV non-small cell lung cancer with driver alterations: ASCO living guideline, vers. 2024.3. J Clin Oncol 2025;43(10):e2-e16.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**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