

**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-217 Serplulimab

Stand: April 2026

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

Serplulimab

[fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-plattenepitheliales 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“.

Arzneimittel mit einer expliziten Zulassung zur Behandlung therapiebarer Mutationen bzw. für eine molekular stratifizierte Therapie (gerichtet gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, EGFR, HER2, METex14, RET oder ROS1) werden nicht gelistet.

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)
- Tremelimumab (Beschluss vom 05.10.2023)
- Durvalumab (Beschluss vom 05.10.2023)
- Cemiplimab (Beschlüsse vom 20.01.2022, 19.10.2023)
- 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)

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

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

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten

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

Serplulimab

[fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-plattenepitheliales NSCLC, Erstlinie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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:

Serplulimab
L01FF12
Hetronifly

Anwendungsgebiet:

HETRONIFLY in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed ist indiziert für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepitheliale nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (nsqNSCLC), die keine EGFR- oder ALK-positiven Mutationen aufweisen.

Zytostatika:

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.

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

Serplulimab

[fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-plattenepitheliales NSCLC, Erstlinie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Etoposid L01CB01 generisch	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Erwachsenen.
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Ifosfamid L01AA06 generisch	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...].
Nab-Paclitaxel L01CD01 generisch	In Kombination mit Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Paclitaxel L01CD01 generisch	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.
Pemetrexed L01BA04 generisch	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.

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

Serplulimab

[fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-plattenepitheliales NSCLC, Erstlinie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Vindesin L01CA03 Eldesine	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 generisch	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).
Antikörper:	
Atezolizumab L01FF05 Tecentriq	Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. 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. 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 keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben.
Bevacizumab L01FG01 generisch	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer Platin-haltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie angewendet.
Cemiplimab L01FF06 Libtayo	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: ○ Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder ○ Patienten mit metastasiertem NSCLC.

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

Serplulimab

[fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-plattenepitheliales NSCLC, Erstlinie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	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. Die Behandlung ist bestimmt für: · Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder · Patienten mit metastasiertem NSCLC
Durvalumab L01FF03 Imfinzi	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.
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 Opdivo	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.
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 in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

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

Serplulimab

[fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-plattenepitheliales NSCLC, Erstlinie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Tremelimumab L01FX20 Imjudo	Tremelimumab 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.
Tislelizumab L01FF09 Tizveni	Tizveni in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen bei erwachsenen Patienten, die: • ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen oder • ein metastasiertes NSCLC haben.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-217 (Beratung nach § 35a SGB V)
Serplulimab**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 5. September 2025

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	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	51
Referenzen	54

Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCI	Charlson-Komorbiditäts-Index
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECRI	Emergency Care Research Institute
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard Ratio
ICH	Immunohistochemistry
ICI	Immune checkpoint inhibitors
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI/CI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
Nab	Nanoparticle albumin-bound
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed cell death ligand-1
PFS	Progression Free Survival
PS	Performance Status
RR	Relatives Risiko
(S)AE	(Serious) Adverse Event
SCC	Squamous cell carcinoma
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TPS	Tumor proportion score
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepitheliales nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (nsqNSCLC), die keine EGFR- oder ALK-positiven Mutationen aufweisen

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 Datenbankrecherche wurde am 21.02.2025, die iterative Handsuche am 12.08.2025 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 2835 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. Basierend darauf, wurden insgesamt sechs Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Liu W et al., 2023 [4].

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 / advanced or metastatic NSCLC

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:

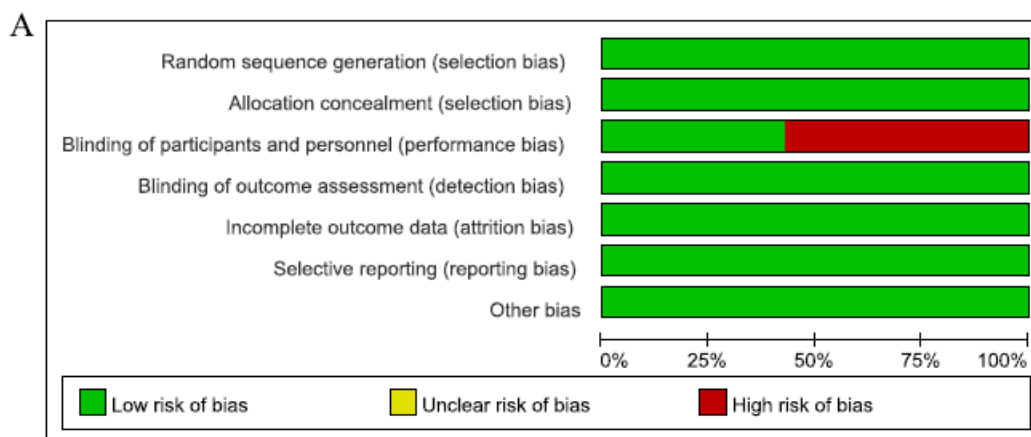
Table 1 Basic characteristics of included studies

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



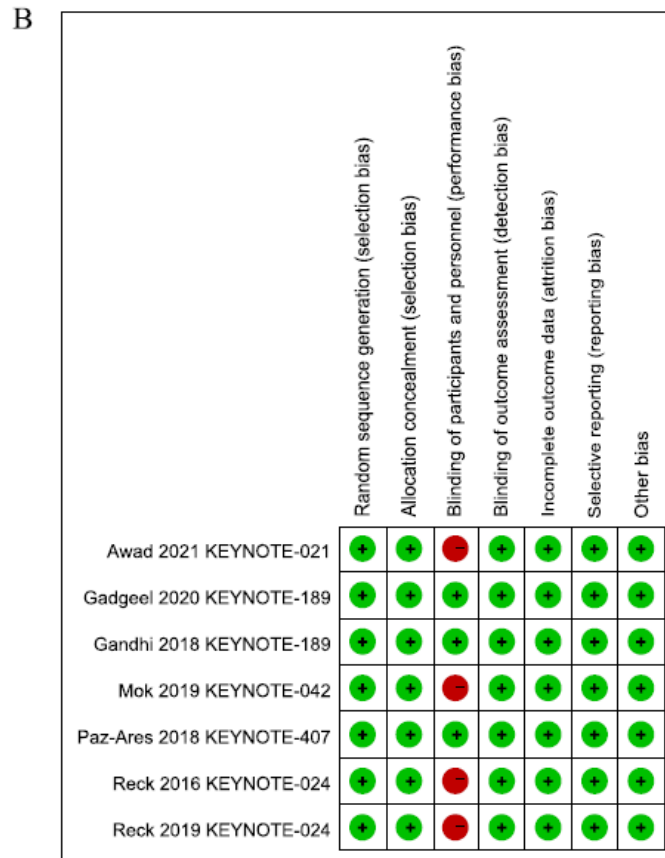


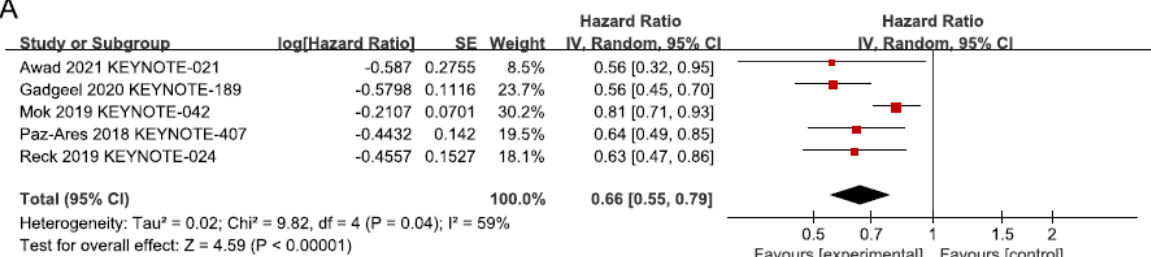
Fig. 2 Assessment of bias risk, **A** risk of bias graph, **B** risk of bias summary

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.

A



B

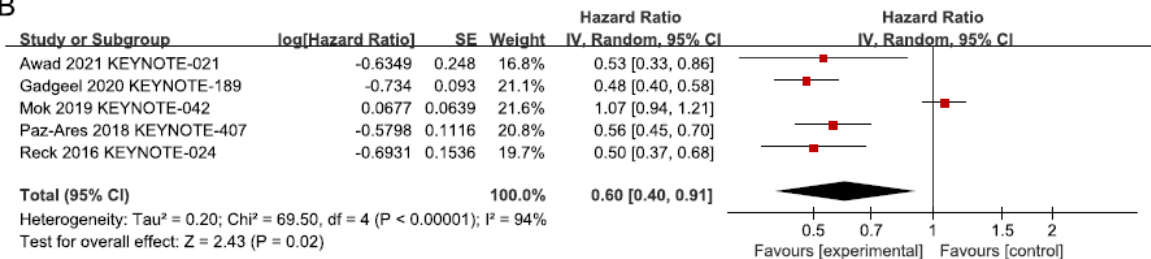


Fig. 3 Forest plots of HRs comparing **A** OS and **B** PFS between pembrolizumab-based therapy and chemotherapy

Subgroups:

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

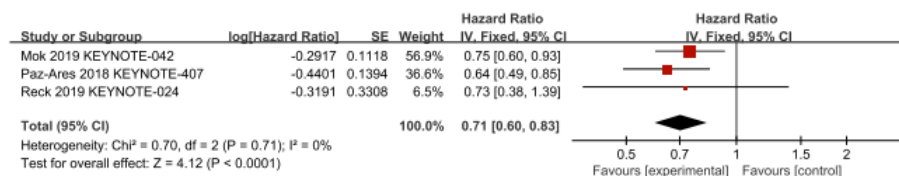
Population	Subgroup	No. of studies	Test of association			Test of heterogeneity	
			HR	CI 95%	p value	I ²	p value
Aged < 65 years	Total	4	0.59	0.42–0.82	0.002	74%	0.009
	monotherapy	2	0.78	0.65–0.93	0.005	24%	0.25
	combination therapy	2	0.47	0.36–0.61	< 0.00001	0%	0.51
Aged ≥ 65 years	Total	3	0.68	0.54–0.85	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	0.37	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
	monotherapy	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)

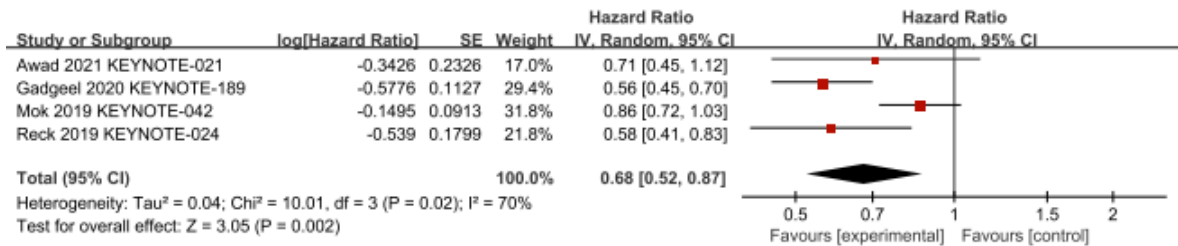
Population	Subgroup	No. of studies	Test of association			Test of heterogeneity	
			HR	CI 95%	p value	I ²	p value
PD-L1 tumor proportion score ≥ 50%	Total	4	0.66	0.56–0.76	< 0.00001	0%	0.90
	monotherapy	2	0.67	0.57–0.80	< 0.00001	0%	0.66
	combination therapy	2	0.60	0.44–0.84	0.002	0%	0.81

Subgruppenanalyse nsqNSCLC und sqNSCLC (Overall Survival)

C Squamous



Non-squamous



Anmerkung/Fazit der Autoren

- [...] In our analysis, pembrolizumab exhibited longer OS than chemotherapy in individuals with squamous and non-squamous NSCLC, suggesting that histology may not be a prognostic factor or predictor of clinical efficacy outcomes. [...]
- [...] 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 [2,3].

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

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Trifft zu.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: Trifft zu.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: Trifft teilweise zu (Hinweis: Die systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz wurde in der Leitlinienversion 2 dargestellt (s. sonstige methodische Hinweise)).
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Trifft zu.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: Trifft zu.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Trifft zu (Hinweis: Living Guideline: Jährliche Überprüfung der Inhalte und regelmäßige Ergänzung).

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.
- 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/GoR

- Hinweis: 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)

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 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

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.
- 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.
- Mit der Version 4 wurden die folgenden für die Behandlung des Lungenkarzinoms relevanten 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 Treibermutationen“ (Kapitel 8.6.4): Aktualisierung des therapeutischen Spektrums.

Empfehlungen

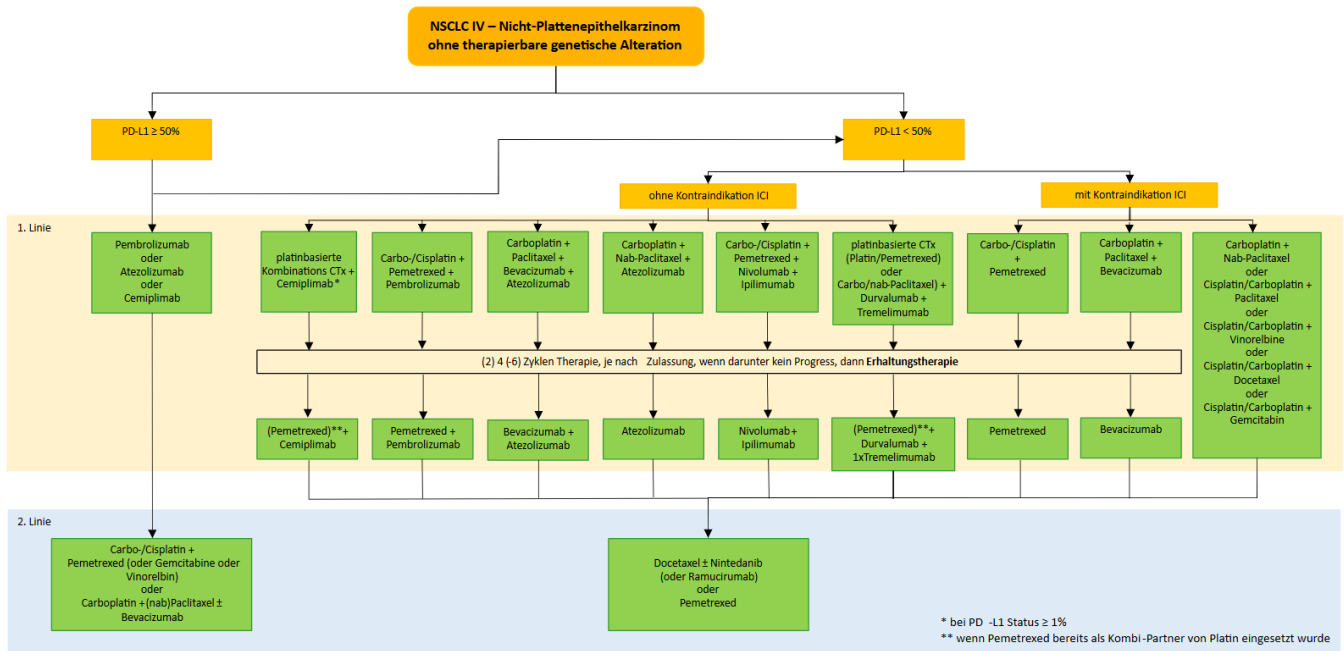


Abbildung 21: : Flowchart NSCLC IV Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alteration (modifiziert 2024)

8.6.3. Systemtherapie bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

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

8.99	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	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. • 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 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.) 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).	
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	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 • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden, sofern nicht patienten- oder tumorbezogene Gründe für eine Kombinationsbehandlung sprechen.	
Level of Evidence 1	[1033] , [1030] , [1032]	
	Konsens	

Hintergrund 8.99 und 8.100

In einer Phase III Studie (Keynote 189, NCT02578680) [1040], [1104], [880] wurde bei unbehandelten NSCLC Patienten mit nicht-Plattenepithel-Ca die Kombination einer Chemo-Immuntherapie bestehend aus Platin plus Pemetrexed (PP) plus Pembrolizumab verglichen mit PP. In einem 2:1 Schema wurden insgesamt 616 Patienten randomisiert. Die primären Endpunkte waren Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben. Die Therapie erfolgte unabhängig vom PD-L1 Status, wurde aber stratifiziert ($<1\%$ vs $>1\%$). Weitere Stratifikationsmerkmale waren das verwendete Platin (Cisplatin versus Carboplatin) und der Raucherstatus. Im PP Arm war das cross-over nach Progress zu einer Pembrolizumab Monotherapie möglich, was von 40,8% der Pat. in diesem Arm wahrgenommen wurde. Das Ansprechen der Gesamtgruppe lag im PP Arm bei 19,4 %, im Chemo-Immuntherapie-Arm war es mit 48 % mehr als doppelt so hoch. Der co-primäre Endpunkt PFS wurde erreicht mit einem mPFS von 9,0 Monaten versus 4,9 Monaten im PP Arm (HR 0,49). Auch der andere co-primäre Endpunkt OS wurde erreicht mit einem medianen Gesamtüberleben von 22 Monaten versus 10,6 Monaten im PP Arm (HR 0,56). Des Weiteren waren sowohl PFS als auch OS für alle drei PD-L1 Expressionsgrade ($<1\%$, $1-49\%$ $> 50\%$) signifikant für den KombinationsArm. Bei Patienten mit hoher PD-L1 Expression ($>50\%$) lag dabei die hazard ratio bei 0,59 für das OS und 0,36 für das PFS. Bei Patienten ohne PD-L1 Expression zeigte sich eine HR von 0,51 für das OS und 0,64 für das PFS. Die Toxizität (CTC Grad 3-5 betrug im PP Arm 66,8 %, im Chemo+Pembrolizumab-Arm 72,1 %; wobei CTC Grad 5 (Tod) in beiden Armen bei etwa 7 % lag. Mit 33,6 % mussten im Kombinations-Arm mehr als doppelt so viele Patienten zumindest einen Teil der Therapie abbrechen als im PP Arm. Es traten keine überraschenden Nebenwirkungsereignisse auf, die Nebenwirkungen waren beherrschbar.

In einer Phase III Studie (ImPOWER 132, NCT 026573434) [1041] wurde ebenfalls eine platinbasierte Chemotherapie mit Pemetrexed (PP) verglichen mit dieser Chemotherapie plus in dieser Studie Atezolizumab (APP). Nach 4-6 Therapiezyklen konnte eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed im PP Arm oder Atezolizumab+Pemetrexed im APP Arm durchgeführt werden. 578 Patienten wurden 1:1 randomisiert. Die co-primären Endpunkte waren PFS und OS (durch den Investigator beurteilt). Der PD-L1 Status war kein Einschlusskriterium und wurde auch nicht stratifiziert. Stratifizierungsmerkmale waren das Geschlecht der Raucherstatus der Allgemeinzustand nach ECOG sowie das eingesetzte Chemotherapie-Regime. Der primäre Endpunkt PFS in der ITT Population war signifikant positiv für die Chemo-Immuntherapie mit einem PFS von 7,6 Monaten (versus 5,2 Monaten im Chemotherapie-Arm); HR 0,60, $P<0.0001$. In der Subgruppenanalyse waren alle stratifizierten Patientencharakteristika ebenfalls signifikant in Bezug auf ein besseres PFS unter Chemoimmuntherapie. Lediglich die Patientengruppe mit Lebermetastasen zeigte mit einer HR von 0,77 keine Signifikanz (PFS unter PP 4,0 Monate vs 4.4 Monate unter APP). Im co-primären Endpunkt Gesamtüberleben konnte für die ITT Population jedoch keine Signifikanz erreicht werden. Hier zeigte sich ein medianes Überleben von 18,1 Monaten unter der 3-fach-Therapie versus 13,6 Monaten unter Chemotherapie (HR 0,81, $P = 0,0797$). In der Subgruppenanalyse der

stratifizierten Merkmale zeigte sich für das Gesamtüberleben lediglich die Gruppe ohne Lebermetastasen signifikant mit einer HR von 0,76 (medianes Überleben 19,9 Monate (APP) versus 14,2 Monate (PP)).

In einer Phase III Studie (ImPower 130, NCT02367781) [728] wurde die Kombination aus einer Chemotherapie (Carboplatin plus nab-Paclitaxel (CnP) und Atezolizumab verglichen mit der alleinigen Chemotherapie (CnP). In einem 2:1 Schema wurden insgesamt 723 Patienten randomisiert. Der PD-L1 Status war kein Einschluss- aber Stratifikationsmerkmal. Weitere Stratifikationsmerkmale waren Geschlecht und das Vorhandensein von Lebermetastasen. Die co-primären Endpunkte waren PFS und OS. Als Erhaltungstherapie wurden im CnP Arm Pemetrexed alle drei Wochen oder beste supportive Maßnahmen (BSC) angeboten, im Atezolizumab+CnP Arm war es Atezolizumab. 40,8% erhielten im CnP-Arm nach Progress eine Zweitlinien-Therapie mit Atezolizumab. Stratifikationsmerkmale waren das Geschlecht, Lebermetastasen bei Studieneinschluss sowie die PD-L1 Tumorexpression. In beiden Armen hatten knapp 20 % eine hohe PD-L1 Expression; PD-L1 negativ waren etwa 52 %. Das Ansprechen lag in der Gesamtgruppe bei 49,2 % für die Kombinationstherapie; bei 31,9 % für den CnP Arm. Das PFS lag im CnP-Arm bei 5,5 Monaten, im Chemo-Immuntherapie-Arm bei 7 Monaten (HR 0,64; $P < 0.0001$). Auch der andere co-primäre Endpunkt OS war für die EDT Population signifikant positiv mit einer HR von 0,79 ($P = 0.033$). Das mediane Gesamtüberleben lag im CnP Arm bei 13,9 Monaten, im CnP+Atezolizumab-Arm bei 18,6 Monaten. Das PFS war für alle drei unterschiedenen PD-L1 Gruppen (hoch/niedrig/ negativ) signifikant besser für die Dreifach-Therapie mit jeweiligen hazard ratios von 0,41, 0,61 und 0,72. Im Gesamtüberleben konnte jedoch im Gegensatz zur Gesamt-Population in keiner der drei PD-L1 Gruppen eine Signifikanz erreicht werden. Die CTC Grad 3-5 Toxizität (behandlungsbedingt) lag im Kontrollarm bei 60,7 %, im Chemo-Immuntherapie-Arm bei 74,9 %. Dabei verstarben im CnP+ Atezolizumab-Arm acht Patienten (1,7 %), im CnP Arm ein Patient (0,4 %). Unerwünschte Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führten, lagen im CnP-Arm bei 22 % vor, im Dreifach-Therapie-Arm bei 26,4 %. Das Sicherheitsprofil von Atezolizumab plus Chemotherapie stimmte mit den unerwünschten Ereignissen der Einzelsubstanzen überein, ohne neue Sicherheitssignale.

In einer Phase III Studie (ImPOWER 150, NCT02366143) [1105], [1091], [1106], [1107] wurden 1.202 Patienten mit NSCLC im Stadium IV in drei Arme randomisiert: Arm A: Carboplatin+Paclitaxel+Atezolizumab, Arm B: Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab+Atezolizumab, Arm C: Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab (sog. „SandlerSchema“). Stratifikationsmerkmale waren das Geschlecht der PD-L1 Status sowie Lebermetastasen. Co-primäre Endpunkte waren das PFS in der ITT Population, das PFS in einer molekularen Subgruppe (Expression der Gene PD-L1, CXCL9 und Interferon- γ (Teff-high)) sowie das Gesamtüberleben der ITT Population. Das statistische Design sah vor, zunächst Arm B versus Arm C zu testen. Falls hier das Gesamtüberleben signifikant positiv ist, dann auch Arm A versus am C auszuwerten. Das PFS war signifikant positiv für die 4-fach Kombination im Vergleich zum Sandler Schema (Arm C). Das mediane PFS lag bei 8,3 Monaten versus 6,8 Monaten; HR 0,59; $P < 0.0001$. Auch das Gesamtüberleben als co-primärer Endpunkt war signifikant positiv mit einem medianen OS von 19,2 Monaten für die 4-Therapie im Vergleich zu 14,7 Monaten für das Sandler Schema, HR 0,78; $P = 0.0164$. Schließlich war auch der dritte co-primäre Endpunkt TEFF-high in Bezug auf das PFS zwischen Arm B und C signifikant positiv (HR 0,505, $P < 0.0001$). In allen drei getesteten PD-L1 Subgruppen (PD-L1 negativ/niedrig/hoch) zeichnete sich ein Trend für die 4-fach Therapie ab mit diesbezüglichen hazard ratios von 0,82, 0,80 und 0,70, es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Vorteil. Auch das Gesamtüberleben zwischen Arm C (4-fach Therapie) gegenüber Arm A (Chemo+Immuntherapie) zeigte sich lediglich ein Trend zur Signifikanz mit einer hazard ratio von 0,88 und einem P-Wert von 0.2041. Das Ansprechen war in Arm B (4-fach Therapie) am höchsten mit 56 %, in Arm A und C niedriger mit jeweils 40 bzw. 41 %. Eine besonders hohe Ansprechrate zeigte die Subgruppe der PD-L1 hoch exprimierenden Tumore mit 69 % (versus 49 % im Sandler Schema Arm). Nebenwirkungen der CTC Grade 3-5 waren im Arm der 4-fach Therapie mit 60 % am höchsten, gefolgt vom Arm C (Sandler-Schema) mit 51 %. Die niedrigste Toxizität wies Arm A (Chemo+ Immuntherapie) mit 44 % auf. Auch behandlungsbedingte Todesfälle zeigten sich im Arm B mit 3 % am häufigsten, im Arm C mit 2 % und im Arm A mit 1%. Es traten keine neuen oder überraschenden Toxizitätssignale auf. Die 4-fach Therapie führte nicht zu einem häufigeren Therapieabbruch als die 3-fach Therapie. Für diese Studie liegen auch Auswertungen zur Lebensqualität vor. Bis Zyklus 13 gab es in keinem Arm eine klinisch relevante Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes oder der körperlichen Funktionsfähigkeit. Durchschnittlich verschlechterten sich beide Parameter während der Zyklen 2-6 und verbesserten sich nach der Chemotherapie (ab Zyklus sechs) wieder. Des Weiteren waren die Mittelwerte für den allgemeinen Gesundheitszustand und die körperliche Funktionsfähigkeit in beiden Armen ähnlich.

In einer sehr komplexen Phase III Studie (CheckMate 227 Part eins) [1108], [1038] wurde versucht in einem 6-armigen Design verschiedene Fragestellungen bzgl. der Effektivität einer kombinierten Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie bestehend aus Nivolumab 3 mg/kg alle zwei Wochen Plus Ipilimumab 1

mg/kg alle sechs Wochen zu beantworten. Verglichen wurde diese Immun-Immun-Therapie mit Chemotherapie. In der $\geq 1\%$ PDL-1 exprimierenden Kohorte gab es einen weiteren Arm mit Nivolumab Monotherapie. In der $< 1\%$ PDL-1 Kohorte war ein weiterer Arm mit Nivolumab+Chemotherapie vorhanden. Die sechs Arme wurden in zwei Gruppen aufgeteilt mit PDL1 Expression $\geq 1\%$ (N = 1.189 Patienten) und einer Gruppe $< 1\%$ PDL-1 Expression (N = 550 Patienten). Die co-primären Endpunkte waren das Gesamtüberleben in PDL-1 selektierten Patientengruppen, sowie das PFS in TMB (Tumor mutational burden; Mutationslast) selektierten Populationen, die mit Nivolumab und Ipilimumab versus Chemotherapie behandelt wurden. Einschlusskriterien waren ein bisher unbehandeltes NSCLC im Stadium IV ohne EGFR/ALK Alteration und ein Allgemeinzustand ECOG 0-1. Stratifiziert wurde nach Plattenepithel- versus Nicht-Plattenepithel-Karzinom-Histologie.

Die Daten zum progressionsfreien Überleben der Kohorte mit $< 1\%$ PDL-1 Expression zeigen unabhängig von der Histologie, einen signifikanten Vorteil für das progressionsfreie Überleben der Patienten, die mit Chemotherapie+Nivolumab behandelt wurden, im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie. Das mediane PFS betrug 5,6 Monate im Chemotherapie+ Nivolumab-Arm und 4,7 Monate im Chemotherapie-Arm (HR 0,73; 95%KI 0,56-0,93). In der Subgruppe der nicht-plattenepithelialen NSCLC war die HR mit 0,68 signifikant in Bezug auf das PFS.

Zudem zeigte sich für Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie eine Signifikanz für das PFS von Tumoren mit einer TMB ≥ 10 mut/MB (0,58 (97,5% CI, 0,41–0,81). In Tumoren mit einer niedrigeren TMB < 10 mut/MB verliefen die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS für Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie nahezu identisch mit einer HR von 1,07 (95 KI 0,84-1,35). Das mediane PFS lag bei 7,2 Monaten für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab (bei Vorliegen einer TMB ≥ 10 mut/MB).

Das Gesamtüberleben der Nivo-Ipi Kohorte mit einer PD-L1 Expression $< 1\%$ lag bei 17,2 Monaten versus 12,2 Monaten für die Chemo-Kohorte (HR 0,62; 95%CI 0,48-0,78).

In der Kohorte mit einer PD-L1 Expression $\geq 1\%$ wurde der primäre Endpunkt OS erreicht. Die Nivo+Ipi Kohorte zeigte hier ein mOS von 17,1 Monaten im Vergleich zum Chemo-Vergleichsarm mit einem mOS von 14,9 Monaten (HR 0,79; p=0,007). In der Gruppe der Patienten mit einer PD-L1 Expression von $\geq 50\%$ zeigte sich ein mOS von 21,2 Monaten; der Kontrollarm blieb vom mOS unverändert (HR 0,70).

Fazit: Die CheckMate 227 Studie erreichte den primären Endpunkt OS in der Gruppe der Pat. mit PD-L1 Status $\geq 1\%$. Auch für die Gruppe der Pat. mit PD-L1 Status $< 1\%$ konnte in Bezug auf das mOS ein deutliches Signal generiert werden. Der Zulassungsantrag für die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab bei der EMA wurde jedoch von der Firma zurückgezogen, so dass hier keine Zulassung kommen wird.

In einer Phase III Studie (CheckMate 9LA) [1030] wurden 719 Patienten mit NSCLC im Stadium IV in zwei Arme randomisiert: Arm A Nivolumab 360 mg alle 3w und Ipilimumab 1 mg/kg aller 6w sowie eine systemische Chemotherapie aller 3 Wochen über 2 Zyklen. Arm B: Chemotherapie (bei nicht-Plattenepithel-CA Pat. war dies wie in Arm A Platin + Pemetrexed alle 3w, allerdings 4 Zyklen mit einer Möglichkeit der Pemetrexed Erhaltungstherapie. Stratifiziert wurde nach PD-L1 Status, Geschlecht und Histologie, der primäre Endpunkt war das OS. Dieser wurde erreicht mit einer HR von 0,66, p=0,0006. Dabei lag das mediane OS in Arm A bei 15,6 Monaten und in Arm B bei 10,9 Monaten. In der Subgruppe der Nicht-Plattenepithel-Karzinome lag das mOS in der Chemo-ICI-ICI Gruppe bei 17,0 Monaten, das der Kontrollgruppe bei 11,9 Monaten (HR 0,69). Die OS Daten waren sowohl für die PD-L1 negative Gruppe als auch für die Gruppe mit PD-L1 $> 1\%$ positiv mit HR Raten von 0,62 und 0,64. In der PD-L1 Gruppe $> 50\%$ lag die HR bei 0,66. Auch die mPFS Daten zeigten sich positiv gegenüber dem Behandlungsarm mit 6,7 Monaten vs 5,0 Monaten (HR 0,68). Die Länge des Ansprechens lag in Arm A bei 11,3 Monaten vs 5,6 Monaten in Arm B, wobei sich die Kurven bereits nach 3 Monaten trennen. Hinsichtlich der Toxizität zeigte sich eine Rate von CTC Grad 3 /4 Nebenwirkungen von 47% im Behandlungsarm vs 38% im Kontrollarm. CTC Grad 5 Nebenwirkungen traten in beiden Armen mit 2% auf.

Aufgrund der niedrigeren Zyklenzahl an Chemotherapie im Behandlungsarm zeigten sich weniger hämatologische Nebenwirkungen, jedoch immun-bedingte Toxizität mit CTC Graden 3/4 bezüglich Haut (4%), endokrine Organe (3%), Gastro-Intestinum (6%) und Leber (4%). Es liegen 5 Jahres Daten vor (OS ITT HR 0,73 KI 0,62-0,85, OS in nicht-plattenepithelialer Histologie HR 0,77 KI 0,64-0,94) [1109].

In einer Phase III Studie (EMPOWER-Lung 3, NCT 03409614) [1036] wurde eine platinbasierte Chemotherapie verglichen mit dieser Chemotherapie plus Cemiplimab (CEM). Nach 4 Zyklen ohne Progress konnte eine Erhaltungstherapie mit CEM alle 3 Wochen für 108 Wochen oder bis zum Progress fortgesetzt

werden (in der Zulassung wurde der Passus 108 Wochen entfernt). Außerdem konnte Pemetrexed ebenfalls als Erhaltungstherapie alle 3 Wochen fortgesetzt werden, wenn dies als Kombinationspartner zum Pemetrexed während der ersten vier Kurse verabreicht wurde. 466 Patienten wurden 2:1 (zugunsten der Chemo-CEM Kombination) randomisiert. Der primäre Endpunkt war das OS, besonders wichtige sekundäre Endpunkte PFS und RR. Die Patienten wurden nach Histologie und PD-L1 Status stratifiziert. Es konnten auch Patienten in den Stadien IIIB und IIIC eingeschlossen werden, wenn diese für eine definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kamen. EGFR-Mutationen sowie Translokationen im ALK und ROS1 Gen mussten vorher ausgeschlossen sein. Der primäre Endpunkt OS in der ITT Population war signifikant positiv für die Chemo-Immuntherapie mit einem mOS von 21,9 Monaten (versus 13 Monaten im Chemotherapie-Arm); HR 0,71, P=0.014. Das PFS war ebenfalls signifikant besser im Chemo-CEM Arm mit 8,2 Monaten (versus 5 Monaten im Chemotherapie Arm); HR 0,56, P<0.0001. In der stratifizierten Subgruppe der Pat. mit PD-L1 Expression <1% zeigt sich für das OS eine HR von 1,01 (für die PD-L1 Expressionsgrade 1-49% und ≥50% ergab sich eine HR von 0,52 und 0,51 zugunsten der Chemo-Immuntherapie). Daher ist in der Zulassung die Gruppe der Pat. mit PD-L1 <1% nicht enthalten. Auch der zweite wichtige Endpunkt RR wurde erreicht und war signifikant positiv (OR 2,68 (95%KI 1,72-4,19); P<0,0001.

In einer Phase III Studie (POSEIDON, NCT 03164616) [1037] wurde in einem drei-armigen Design (1:1:1) eine platinbasierte Chemotherapie mit platinbasierter Chemotherapie und Durvalumab (DUR) sowie mit platinbasierter Chemotherapie und DUR und Tremelimumab (TRE) verglichen. In den Interventionsarmen wurden 4 Zyklen (alle 3 Wochen) der Immunchemotherapie in der Induktionsphase verabreicht; im Chemotherapie Kontroll Arm konnten bis zu 6 Zyklen (alle 3 Wochen) appliziert werden. Als platinbasierte Chemotherapie standen bei nicht-plattenepithelialer Histologie Cis- bzw. Carboplatin in Kombination mit entweder Pemetrexed oder Carboplatin mit nab-Paclitaxel zur Auswahl. Als Erhaltungstherapie erhielten die Patienten im Chemo-DUR Arm bis zur Progression oder inakzeptabler Toxizität DUR (alle 4 Wochen). Im Chemo-DURTRE Arm wurde in der Erhaltung zusätzlich zu DUR (alle 4 Wochen bis zum Progress oder inakzeptabler Toxizität) eine einmalige 5. Dosis TRE (zum Zeitpunkt der 6. Gabe von DUR) appliziert. Patienten, die in der Induktionsphase die Substanz Pemetrexed erhalten hatten, konnten in allen Armen alle 4 Wochen mit Pemetrexed (bis zum Progress oder inakzeptabler Toxizität) weiterbehandelt werden. EGFR oder ALK Alterationen waren ausgeschlossen; neben dem Stadium (IVA vs. IVB) wurde nach Histologie sowie PD-L1 Status (≥50% vs. < 50% Expression) stratifiziert. Die gemeinsamen primären Endpunkte waren PFS und OS (jeweils Chemo und DUR versus Chemo). PFS und OS (Chemo+DUR+TRE versus Chemo) waren alpha kontrollierte sekundäre Endpunkte. Der primäre Endpunkt PFS wurde für Chemo+DUR erreicht mit einem mPFS von 5,5 Monaten (vs. 4,8 Monaten im Chemo-Arm); HR 0,74 (95%KI 0,62-0,89), P=0,00093; der zweite primäre Endpunkt wurde noch nicht erreicht (HR 0,86 (95%KI 0,72-1,02), P=0,07581. Bei den alpha kontrollierten sekundären Endpunkten waren sowohl das PFS als auch das OS für die Chemo+DUR+TRE behandelten Patienten signifikant besser als für die Patienten im Chemo Arm. Das mPFS lag hier bei 6,2 Monaten (vs. 4,8 Monaten Chemo), HR 0,72 (95%KI 0,60-0,86), P=0,00031 und das mOS bei 14,0 Monaten (vs. 11,7 Monaten Chemo) HR 0,77 (95%KI 0,65-0,92), P=0,00304. Die Histologie, die ein Stratifizierungsmerkmal war, zeigte lediglich für die Gruppe der Nicht-Plattenepithel-Karzinome einen signifikanten Unterschied für das OS (Chemo+DUR+TRE 17,2 Monate (vs 13,1 Monate Chemo)) HR 0,70 (95%KI 0,56-0,87); nicht jedoch für die Plattenepithel Karzinome (HR 0,88 (95%KI 0,68-1,16)). Für die Kombination aus Chemo+DUR war in keiner histologischen Subgruppe das OS signifikant verbessert (im Vergleich zu Chemo). Der PD-L1 Status war im Chemo+DUR+TRE Arm in Bezug auf das OS sowohl für die ≥50% als auch für die <50% exprimierenden Tumoren signifikant mit einem Vorteil gegenüber dem Chemo Arm belegt. Daher erfolgte die Zulassung für die Kombination aus Chemo+DUR+TRE, unabhängig vom PDL1 Status.

Therapie bei PD-L1 Expression von ≥50% und ECOG 0-1

In einer Phase IB Multi-Cohorten-Studie (KEYNOTE-001, NCT01295827) [882] wurde eine Pembrolizumab Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC getestet. Dabei erfolgte die Behandlung sowohl in der palliativen Erstlinie als auch in weiteren Therapie-Linien. Pembrolizumab wurde in einer Dosis von 2 oder 10 mg/kg über 30 Minuten alle drei Wochen bzw. 10 mg/kg alle zwei Wochen infundiert. Das Ansprechen wurde zunächst als zentrale Beurteilung in 2016 bewertet; in der letzten Auswertung 2019 als „immun-related“ Ansprechen (irRC) durch die Investigatoren. 550 Patienten mit fortgeschrittenen NSCLC wurden eingeschlossen, davon 101 Therapienaiv. Nur diese Subgruppe wird im Weiteren erläutert. Das Ansprechen lag hier bei 41,6 %, die Tumorkontrollrate (DCR) bei 84 %. Es konnte ein medianes Gesamtüberleben von 22,3 Monaten (17,1-32,3 Monaten) erreicht werden. Dabei lag das mediane Gesamtüberleben der Gruppe mit einer hohen PD-L1 Expression ≥50% bei 35,4 Monaten, das der Gruppe mit einer PD-L1 Expression von 1-49 % bei 19,5 Monaten. Das 5Jahres Überleben für die Gruppe mit einer

hohen PD-L1 Expression $\geq 50\%$ wurde mit 29,6% angegeben, das der Gruppe mit einer PD-L1 Expression von 1-49 % mit 15,7%.

In einer Phase-III-Studie (KEYNOTE-024, NCT02142738) [1035], [1034], [1110], [1034] mit 305 unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wurde platinbasierte Standardchemotherapie (investigator's choice) mit Pembrolizumab Monotherapie (200mg i.v. alle 3 Wochen) verglichen. Eingeschlossen wurden Patienten, die auf mindestens 50 % ihrer Tumorzellen PD-L1 exprimierten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-Fusion. Crossover vom ChemotherapieArm zur Pembrolizumab-Therapie bei Krankheitsprogression war erlaubt. Primärer Endpunkt war das mediane PFS im zentralen Review. Das mediane PFS mit Pembrolizumab betrug 10,3 Monate (95 % KI 6,7 bis nicht erreicht) und war damit signifikant dem Chemotherapiearm überlegen (6,0 Mon., KI 4,2-6,2). Die Hazard Ratio für Progression betrug 0,5 (95% KI 0,37-0,68, $p < 0.001$). Das mediane Gesamtüberleben war 30 Monate (95 % CI, 18,3 Monate bis noch nicht erreicht) im Pembrolizumab-Arm verglichen mit 14,2 Monaten (95% KI, 9,8-19 Monate) im Chemotherapie-Arm; HR 0,63; $P = 0.002$. Die Ansprechrates betrug in der Pembrolizumab-Gruppe 44,8 % vs. 27,8 % in der Chemotherapie-Gruppe. Die Therapie mit Pembrolizumab war weniger toxisch, sowohl bezüglich aller gelisteten Nebenwirkungen (adverse events grade 1-5; Pembrolizumab 73,4 %, Chemotherapie 90,0 %) als auch bezüglich der schweren Nebenwirkungen (Toxizität nach CTC 3-5; Pembrolizumab 26,6 % vs. Chemotherapie 53,3 %). Neue Signale bezüglich der Art der Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Überlegenheit von Pembrolizumab war in allen Subgruppen gegeben (Histologie, Alter, Ethnizität u.a.). Zusätzlich wurden Lebensqualitätsdaten dieser Studie berichtet. Die Lebensqualität wurde untersucht mit den QLQ-C30, QLQ-LC13 sowie EQ-5D-3L Fragebögen. Im QLQ-C30 Fragebogen zeigte sich ein Score von 6,9 für Pembrolizumab und -0,9 für die Chemotherapie mit einer Differenz von 7,8, ($P = 0.0020$). Auch die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome war signifikant länger unter Behandlung mit Pembrolizumab als unter Chemotherapie (HR 0,66, $P = 0.029$). Zuletzt wurde eine 5-Jahresüberlebensrate von 31,9% für die Pembrolizumabgruppe berichtet [1110].

In einer weiteren Phase III Studie (KEYNOTE-042, NCT02220894) [1039] wurde Pembrolizumab versus einer platin-basierten Chemotherapie als Erstlinientherapie bei NSCLC Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Tumor untersucht. Im Kontrollarm waren als Chemotherapie-Schemata Carboplatin und Paclitaxel oder Carboplatin und Pemetrexed erlaubt. Ein cross-over nach Progress war nicht zulässig. In einem 1:1 Schema wurden jeweils 637 Patienten in die beiden Arme randomisiert. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben bei Patienten mit PD-L1 Status $\geq 50\%$, $\geq 20\%$ und $\geq 1\%$. Stratifikationsmerkmale waren die Region der Allgemeinzustand nach ECOG-PS, die Histologie sowie der PD-L1 Status. Das Gesamtüberleben der Patienten mit einem hohen PD-L1 Status $\geq 50\%$ war signifikant besser im Pembrolizumab-Arm als im Chemotherapie-Arm (20 Monate versus 12,2 Monate, HR 0,69; $P = 0.0003$). Signifikant waren auch die Gesamtüberlebensdaten für die PD-L1 Subgruppen $\geq 20\%$ und $\geq 1\%$. Nicht unterschiedlich aber klinisch relevant war die Kohorte der Patienten mit einem PD-L1 Status von 1-49 %. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben der Gruppen (13,4 Monate für Pembrolizumab versus 12,1 Monat für Chemotherapie, HR 0,92 (95 % KI 0,77-1,11)). Das progressionsfreie Überleben der PD-L1 hoch positiven Patienten war ebenfalls signifikant länger im ImmuntherapieArm als im Chemotherapie-Arm (7,1 versus 6,4 Monate, HR 0,81, $P = 0.0170$). Für die anderen Subgruppen (PD-L1 ≥ 20 und $\geq 1\%$) zeigte sich kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben. Die Toxizität CTC Grad 3-5 lag bei 17,8 % im Pembrolizumab-Arm und bei 41,0 % im Chemotherapie-Arm. Mit ca. 9 % lag die Abbruchrate in beiden Armen gleich hoch.

In einer Phase-III-Studie (ImPower 110; NCT02409342) [1033] wurden in einem 1:1 Design 572 unbehandelte NSCLC Patienten aller Histologien randomisiert in einen Arm A mit Atezolizumab Monotherapie oder in den Arm B mit Standardchemotherapie (Platte: Ciplatin/Carboplatin + Gemcitabin; Nicht-Platte: Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed). Nach 4 oder 6 Zyklen wurde eine Erhaltungstherapie mit Atezolizumab (Arm A) oder Pemetrexed (Arm B Nicht-Platte) durchgeführt. Ein Cross-over war nicht erlaubt. Es wurden alle PD-L1 Expressionsgrade eingeschlossen, aber stratifiziert. Der primäre Endpunkt war das OS der Wildtyp Patienten (also ohne EGFR-Mutation oder ALK Translokation). Es zeigte sich insbesondere für die Gruppe der PD-L1 Hochexprimierer (TC3 oder IC3; $N=205$) ein signifikanter OS Unterschied von im Median 20, 2 Monaten im Atezolizumab Arm vs 12,1 Monaten im Chemotherapie Arm (HR 0,59; $p=0.0106$). Auch für die erweiterte Gruppe der TC2/3 oder IC2/3 exprimierenden Patienten zeigte sich noch eine Signifikanz (HR 0,72; $P=0.0416$). Diese dürfte aber, ähnlich wie in der KEYNOTE-042-Studie von den hoch-PD-L1 positiven Patienten beeinflusst sein. Auch das PFS als sekundärer Endpunkt war für die TC3 / IC3 Atezolizumab Gruppe signifikant (mPFS 8,1 Monate Arm A vs 5,0 Monate Arm B) (HR 0,63; $P=0.0070$). Es zeigten sich keine unerwarteten Toxizitäten in beiden Gruppen. In einer Phase-III-Studie (CheckMate 026; NCT02041533) [1055] wurden 541 Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem NSCLC randomisiert zwischen platinbasierter Standardchemotherapie (Histologie-

abhängig) und Nivolumab (3mg/kg i.v. alle 2 Wochen) verglichen. Ein cross-over nach Progress war möglich und wurde von 60% der Patienten im Chemotherapie-Arm genutzt. Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit einer PD-L1-Expression auf mindestens 1 % der Tumorzellen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-Fusion. Primärer Endpunkt war das PFS im zentralen Review in der Patientengruppe mit ≥ 5 % PD-L1 positiven Tumorzellen. Der primäre Endpunkt dieser Studie war negativ mit einem PFS von 4,2 Monaten im Nivolumab Arm versus 5,9 Monate im Chemotherapie-Arm (HR 1,15, P = 0,25. Auch das Gesamtüberleben war statistisch nicht signifikant mit einem medianen OS von 14,4 Monaten unter Nivolumab versus 13,2 Monaten für Chemotherapie (HR 1,02). Auch für die Subgruppe der PD-L1 hoch positiven Tumore (≥ 50 % PD-L1 Expression) zeigte sich weder für das PFS (HR 1,07) noch für das OS (HR 0,90) eine Signifikanz.

In einer Phase III Studie (EMPOWER Lung 1; NCT03088540) [Sazer et al., Lancet 2021] wurden in einem 1:1 Design 710 unbehandelte NSCLC Patienten aller Histologien mit einem PD-L1-Status ≥ 50 % randomisiert in einen Arm A mit Cemiplimab Monotherapie oder in den Arm B mit einer Standardchemotherapie. Ein Crossover von Chemotherapie zu Cemiplimab war bei Progress erlaubt. Co-primäre Endpunkte waren das PFS und OS nach Beurteilung durch ein unabhängiges Review Komitee. In der Intent to treat Population fanden sich aber auch 56 Patienten, die in einem validierten Retest einen PD-L1 Status < 50 % aufwiesen und 91 Patienten bei denen der PD-L1 Status unklar war, da eine validierte Retestung nicht möglich war. Die gesicherte PD-L1 ≥ 50 % Gruppe bestand aus 563 Patienten, die gezielt ausgewertet wurden. Das mediane OS ist zum Zeitpunkt der Publikation (Februar 2021) für den Cemiplimab Arm (Pat mit PD-L1 Status ≥ 50 %) noch nicht erreicht; im Chemotherapie Arm betrug es 14,2 Monate (HR 0,57). Das PFS betrug 8,2 Monate (Cem) versus 5,7 Monate (Chemotherapie) (HR 0,54, p<0,001). CTC Grad 3/ 4 Nebenwirkungen traten in 28% der Patienten im Cemiplimab Arm und in 39% der Patienten im Chemotherapie Arm auf. CTC Grad 5 Toxizitäten die mit der Therapie assoziiert werden konnten traten in Cemiplimab Arm in 9 Patienten (3%) auf und waren in 4 Patienten kardiologischer Natur.

Fazit: für Pembrolizumab liegen zwei randomisierte Phase-III-Studien vor (für Atezolizumab und Cemiplimab eine), die die Überlegenheit der ICI in der Monotherapie gegenüber einer platin-basierten Chemotherapie in der Erstlinientherapie bei Patienten mit einem NSCLC mit einem PD-L1-Status ≥ 50 % bzw. TC3/IC3 zeigen. Außerdem ist die Nebenwirkungsrate unter ICI (ausgenommen immun-bezogener Nebenwirkungen) deutlich niedriger gewesen als unter Chemotherapie; zudem bei Pembrolizumab die Lebensqualität signifikant besser (für Atezolizumab liegen noch keine Ergebnisse vor). Zusammen mit einer 5-Jahres Überlebensrate von 29,6% für PD-L1 hoch positive Patienten in der Erstlinie (aus einer Phase IB Studie) stellt die Pembrolizumab-Monotherapie eine wichtige Therapieoption bei Patienten mit nicht-plattenepithelialen NSCLC und PD-L1-Überexpression (≥ 50 %) dar. Auch Atezolizumab kann als Monotherapie in dieser Gruppe eingesetzt werden. Für Patienten mit einem PD-L1 Status von 1-49 % (analog TC2/3 IC 2/3) ist die Therapie bestenfalls als gleichwertig zur Chemotherapie einzustufen. Für diese Subgruppe von Patienten mit mittlerer PD-L1 Expression liegt derzeit jedoch keine Zulassung vor. Die neueste Zulassung stellt Cemiplimab dar, das bei NSCLC Patienten mit einer PD-L1 Expression von ≥ 50 % einer Chemotherapie überlegen war. Eine Zulassung liegt hier auch für Patienten im Stadium III vor, bei denen eine Radiochemotherapie nicht durchgeführt werden kann. Nach einer negativen Studie gibt es für den Einsatz von Nivolumab (oder andere ICI) in der palliativen Erstlinientherapie als Monotherapie derzeit keine Empfehlung und keine Zulassung.

8.101	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	In aller Regel sollte bei NSCLC im Stadium IV nach 2 Zyklen Therapie (6 Wochen), spätestens aber nach 3 Zyklen (9 Wochen) eine radiologische Verlaufskontrolle erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.102	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei NSCLC-Patienten im Stadium IV mit radiologischem Ansprechen oder Stabilisierung und entsprechender Verträglichkeit soll nach studienanaloger Zyklenzahl der platinhaltigen Chemo-/Immuntherapie eine Erhaltungstherapie erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[1033], [728], [1038], [1030], [882], [1039], [1040], [880], [1041], [1042], [1043], [1035], [1034]	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 8.101 und 8.102

In einer Phase III Studie (Keynote 189, NCT02578680) [1040], [1104], [880] wurde bei unbehandelten NSCLC Patienten mit nicht-Plattenepithel-Ca die Kombination einer Chemo-Immuntherapie bestehend aus Platin plus Pemetrexed (PP) plus Pembrolizumab verglichen mit PP. In einem 2:1 Schema wurden insgesamt 616 Patienten randomisiert. Die primären Endpunkte waren Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben. Die Therapie erfolgte unabhängig vom PD-L1 Status, wurde aber stratifiziert (<1% vs >1%). Weitere Stratifikationsmerkmale waren das verwendete Platin (Cisplatin versus Carboplatin) und der Raucherstatus. Im PP Arm war das cross-over nach Progress zu einer Pembrolizumab Monotherapie möglich, was von 40,8% der Pat. in diesem Arm wahrgenommen wurde. Das Ansprechen der Gesamtgruppe lag im PP Arm bei 19,4 %, im Chemo-Immuntherapie-Arm war es mit 48 % mehr als doppelt so hoch. Der co-primäre Endpunkt PFS wurde erreicht mit einem mPFS von 9,0 Monaten versus 4,9 Monaten im PP Arm (HR 0,49). Auch der andere co-primäre Endpunkt OS wurde erreicht mit einem medianen Gesamtüberleben von 22 Monaten versus 10,6 Monaten im PP Arm (HR 0,56). Des Weiteren waren sowohl PFS als auch OS für alle drei PD-L1 Expressionsgrade (<1%, 1-49 % > 50 %) signifikant für den Kombinationsarm. Bei Patienten mit hoher PD-L1 Expression (>50%) lag dabei die hazard ratio bei 0,59 für das OS und 0,36 für das PFS. Bei Patienten ohne PD-L1 Expression zeigte sich eine HR von 0,51 für das OS und 0,64 für das PFS. Die Toxizität (CTC Grad 3-5 betrug im PP Arm 66,8 %, im Chemo+Pembrolizumab-Arm 72,1 %; wobei CTC Grad 5 (Tod) in beiden Armen bei etwa 7 % lag. Mit 33,6 % mussten im Kombinations-Arm mehr als doppelt so viele Patienten zumindest einen Teil der Therapie abbrechen als im PP Arm. Es traten keine überraschenden Nebenwirkungsereignisse auf, die Nebenwirkungen waren beherrschbar.

In einer Phase III Studie (ImPOWER 132, NCT 026573434) [1041] wurde ebenfalls eine platinbasierte Chemotherapie mit Pemetrexed (PP) verglichen mit dieser Chemotherapie plus in dieser Studie Atezolizumab (APP). Nach 4-6 Therapiezyklen konnte eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed im PP Arm oder Atezolizumab+Pemetrexed im APP Arm durchgeführt werden. 578 Patienten wurden 1:1 randomisiert. Die co-primären Endpunkte waren PFS und OS (durch den Investigator beurteilt). Der PD-L1 Status war kein Einschlusskriterium und wurde auch nicht stratifiziert. Stratifizierungsmerkmale waren das Geschlecht der Raucherstatus der Allgemeinzustand nach ECOG sowie das eingesetzte Chemotherapie-Regime. Der primäre Endpunkt PFS in der ITT Population war signifikant positiv für die Chemo-Immuntherapie mit einem PFS von 7,6 Monaten (versus 5,2 Monaten im Chemotherapie-Arm); HR 0,60, P<0.0001. In der Subgruppenanalyse waren alle stratifizierten Patientencharakteristika ebenfalls signifikant in Bezug auf ein besseres PFS unter Chemoimmuntherapie. Lediglich die Patientengruppe mit Lebermetastasen zeigte mit einer HR von 0,77 keine Signifikanz (PFS unter PP 4,0 Monate vs 4.4 Monate unter APP). Im co-primären Endpunkt Gesamtüberleben konnte für die ITT Population jedoch keine Signifikanz erreicht werden. Hier zeigte sich ein medianes Überleben von 18,1 Monaten unter der 3-fach-Therapie versus 13,6 Monaten unter Chemotherapie (HR 0,81, P = 0,0797). In der Subgruppenanalyse der stratifizierten Merkmale zeigte sich für das Gesamtüberleben lediglich die Gruppe ohne Lebermetastasen signifikant mit einer HR von 0,76 (medianes Überleben 19,9 Monate (APP) versus 14,2 Monate (PP)).

In einer Phase III Studie (ImPower 130, NCT02367781) [728] wurde die Kombination aus einer Chemotherapie (Carboplatin plus nab-Paclitaxel (CnP) und Atezolizumab verglichen mit der alleinigen Chemotherapie (CnP). In einem 2:1 Schema wurden insgesamt 723 Patienten randomisiert. Der PD-L1 Status war kein Einschluss- aber Stratifikationsmerkmal. Weitere Stratifikationsmerkmale waren Geschlecht und das Vorhandensein von Lebermetastasen. Die co- primären Endpunkte waren PFS und OS. Als Erhaltungstherapie wurden im CnP Arm Pemetrexed alle drei Wochen oder beste supportive

Maßnahmen (BSC) angeboten, im Atezolizumab+CnP Arm war es Atezolizumab. 40,8% erhielten im CnP-Arm nach Progress eine Zweitlinien-Therapie mit Atezolizumab. Stratifikationsmerkmale waren das Geschlecht, Lebermetastasen bei Studieneinschluss sowie die PD-L1 Tumorexpression. In beiden Armen hatten knapp 20 % eine hohe PD-L1 Expression; PD-L1 negativ waren etwa 52 %. Das Ansprechen lag in der Gesamtgruppe bei 49,2 % für die Kombinationstherapie; bei 31,9 % für den CnP Arm. Das PFS lag im CnP-Arm bei 5,5 Monaten, im Chemo-Immuntherapie-Arm bei 7 Monaten (HR 0,64; $P < 0.0001$). Auch der andere co-primäre Endpunkt OS war für die EDT Population signifikant positiv mit einer HR von 0,79 ($P = 0.033$). Das mediane Gesamtüberleben lag im CnP Arm bei 13,9 Monaten, im CnP+Atezolizumab-Arm bei 18,6 Monaten. Das PFS war für alle drei unterschiedenen PD-L1 Gruppen (hoch/niedrig/ negativ) signifikant besser für die Dreifach-Therapie mit jeweiligen hazard ratios von 0,41, 0,61 und 0,72. Im Gesamtüberleben konnte jedoch im Gegensatz zur Gesamt-Population in keiner der drei PD-L1 Gruppen eine Signifikanz erreicht werden. Die CTC Grad 3-5 Toxizität (behandlungsbedingt) lag im Kontrollarm bei 60,7 %, im Chemo-Immuntherapie-Arm bei 74,9 %. Dabei verstarben im CnP+ Atezolizumab-Arm acht Patienten (1,7 %), im CnP Arm ein Patient (0,4 %). Unerwünschte Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führten, lagen im CnP-Arm bei 22 % vor, im Dreifach-Therapie-Arm bei 26,4 %. Das Sicherheitsprofil von Atezolizumab plus Chemotherapie stimmte mit den unerwünschten Ereignissen der Einzelsubstanzen überein, ohne neue Sicherheitssignale.

In einer Phase III Studie (ImPOWER 150, NCT02366143) [1105], [1091], [1106], [1107] wurden 1.202 Patienten mit NSCLC im Stadium IV in drei Arme randomisiert: Arm A: Carboplatin+Paclitaxel+Atezolizumab, Arm B: Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab+Atezolizumab, Arm C: Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab (sog. „SandlerSchema“). Stratifikationsmerkmale waren das Geschlecht der PD-L1 Status sowie Lebermetastasen. Co-primäre Endpunkte waren das PFS in der ITT Population, das PFS in einer molekularen Subgruppe (Expression der Gene PD-L1, CXCL9 und Interferon-g (Teff-high)) sowie das Gesamtüberleben der ITT Population. Das statistische Design sah vor, zunächst Arm B versus Arm C zu testen. Falls hier das Gesamtüberleben signifikant positiv ist, dann auch Arm A versus am C auszuwerten. Das PFS war signifikant positiv für die 4-fach Kombination im Vergleich zum Sandler Schema (Arm C). Das mediane PFS lag bei 8,3 Monaten versus 6,8 Monaten; HR 0,59; $P < 0.0001$. Auch das Gesamtüberleben als co-primärer Endpunkt war signifikant positiv mit einem medianen OS von 19,2 Monaten für die 4-Therapie im Vergleich zu 14,7 Monaten für das Sandler Schema, HR 0,78; $P = 0.0164$. Schließlich war auch der dritte co-primäre Endpunkt TEFF-high in Bezug auf das PFS zwischen Arm B und C signifikant positiv (HR 0,505, $P < 0.0001$). In allen drei getesteten PD-L1 Subgruppen (PD-L1 negativ/niedrig/hoch) zeichnete sich ein Trend für die 4-fach Therapie ab mit diesbezüglichen hazard ratios von 0,82, 0,80 und 0,70, es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Vorteil. Auch das Gesamtüberleben zwischen Arm C (4-fach Therapie) gegenüber Arm A (Chemo+Immuntherapie) zeigte sich lediglich ein Trend zur Signifikanz mit einer hazard ratio von 0,88 und einem P-Wert von 0.2041. Das Ansprechen war in Arm B (4-fach Therapie) am höchsten mit 56 %, in Arm A und C niedriger mit jeweils 40 bzw. 41 %. Eine besonders hohe Ansprechrate zeigte die Subgruppe der PD-L1 hoch exprimierenden Tumore mit 69 % (versus 49 % im Sandler Schema Arm). Nebenwirkungen der CTC Grade 3-5 waren im Arm der 4-fach Therapie mit 60 % am höchsten, gefolgt vom Arm C (Sandler-Schema) mit 51 %. Die niedrigste Toxizität wies Arm A (Chemo+ Immuntherapie) mit 44 % auf. Auch behandlungsbedingte Todesfälle zeigten sich im Arm B mit 3 % am häufigsten, im Arm C mit 2 % und im Arm A mit 1%. Es traten keine neuen oder überraschenden Toxizitätssignale auf. Die 4-fach Therapie führte nicht zu einem häufigeren Therapieabbruch als die 3-fach Therapie. Für diese Studie liegen auch Auswertungen zur Lebensqualität vor. Bis Zyklus 13 gab es in keinem Arm eine klinisch relevante Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes oder der körperlichen Funktionsfähigkeit. Durchschnittlich verschlechterten sich beide Parameter während der Zyklen 2-6 und verbesserten sich nach der Chemotherapie (ab Zyklus sechs) wieder. Des Weiteren waren die Mittelwerte für den allgemeinen Gesundheitszustand und die körperliche Funktionsfähigkeit in beiden Armen ähnlich.

In einer sehr komplexen Phase III Studie (CheckMate 227 Part eins) [1108], [1038] wurde versucht in einem 6-armigen Design verschiedene Fragestellungen bzgl. der Effektivität einer kombinierten Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie bestehend aus Nivolumab 3 mg/kg alle zwei Wochen Plus Ipilimumab 1 mg/kg alle sechs Wochen zu beantworten. Verglichen wurde diese Immun-Immun-Therapie mit Chemotherapie. In der $\geq 1\%$ PDL-1 exprimierenden Kohorte gab es einen weiteren Arm mit Nivolumab Monotherapie. In der $< 1\%$ PDL-1 Kohorte war ein weiterer Arm mit Nivolumab+Chemotherapie vorhanden. Die sechs Arme wurden in zwei Gruppen aufgeteilt mit PDL1Expression $\geq 1\%$ ($N = 1.189$ Patienten) und einer Gruppe $< 1\%$ PDL-1 Expression ($N = 550$ Patienten). Die co-primären Endpunkte waren das Gesamtüberleben in PDL-1 selektierten Patientengruppen, sowie das PFS in TMB (Tumor mutational burden; Mutationslast) selektierten Populationen, die mit Nivolumab und Ipilimumab versus Chemotherapie behandelt wurden. Einschlusskriterien waren ein bisher unbehandeltes NSCLC im Stadium

IV ohne EGFR/ALK Alteration und ein Allgemeinzustand ECOG 0-1. Stratifiziert wurde nach Plattenepithel- versus Nicht-Plattenepithel-Karzinom-Histologie.

Die Daten zum progressionsfreien Überleben der Kohorte mit <1% PDL-1 Expression zeigen unabhängig von der Histologie, einen signifikanten Vorteil für das progressionsfreie Überleben der Patienten, die mit Chemotherapie+Nivolumab behandelt wurden, im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie. Das mediane PFS betrug 5,6 Monate im Chemotherapie+ Nivolumab-Arm und 4,7 Monate im Chemotherapie-Arm (HR 0,73; 95%KI 0.56-0,93). In der Subgruppe der nicht-plattenepithelialen NSCLC war die HR mit 0,68 signifikant in Bezug auf das PFS.

Zudem zeigte sich für Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie eine Signifikanz für das PFS von Tumoren mit einer TMB ≥ 10 mut/MB (0.58 (97.5% CI, 0.41–0.81). In Tumoren mit einer niedrigeren TMB <10 mut/MB verliefen die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS für Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie nahezu identisch mit einer HR von 1,07 (95 KI 0,84-1,35). Das mediane PFS lag bei 7,2 Monaten für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab (bei Vorliegen einer TMB ≥ 10 mut/MB).

Das Gesamtüberleben der Nivo-Ipi Kohorte mit einer PD-L1 Expression <1% lag bei 17.2 Monaten versus 12.2 Monaten für die Chemo-Kohorte (HR 0.62; 95%CI 0.480.78).

In der Kohorte mit einer PD-L1 Expression $\geq 1\%$ wurde der primäre Endpunkt OS erreicht. Die Nivo+Ipi Kohorte zeigte hier ein mOS von 17,1 Monaten im Vergleich zum Chemo-Vergleichsarm mit einem mOS von 14,9 Monaten (HR 0.79; p=0.007). In der Gruppe der Patienten mit einer PD-L1 Expression von $\geq 50\%$ zeigte sich ein mOS von 21.2 Monaten; der Kontrollarm blieb vom mOS unverändert (HR 0.70).

Fazit: Die CheckMate 227 Studie erreichte den primären Endpunkt OS in der Gruppe der Pat. mit PD-L1 Status $\geq 1\%$. Auch für die Gruppe der Pat. mit PD-L1 Status <1% konnte in Bezug auf das mOS ein deutliches Signal generiert werden. Der Zulassungsantrag für die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab bei der EMA wurde jedoch von der Firma zurückgezogen, so dass hier keine Zulassung kommen wird.

In einer Phase III Studie (CheckMate 9LA) [1030] wurden 719 Patienten mit NSCLC im Stadium IV in zwei Arme randomisiert: Arm A Nivolumab 360 mg alle 3w und Ipilimumab 1 mg/kg alle 6w sowie eine systemische Chemotherapie aller 3 Wochen über 2 Zyklen. Arm B: Chemotherapie (bei nicht-Plattenepithel-CA Pat. war dies wie in Arm A Platin + Pemetrexed alle 3w, allerdings 4 Zyklen mit einer Möglichkeit der Pemetrexed Erhaltungstherapie. Stratifiziert wurde nach PD-L1 Status, Geschlecht und Histologie, der primäre Endpunkt war das OS. Dieser wurde erreicht mit einer HR von 0,66, p=0,0006. Dabei lag das mediane OS in Arm A bei 15,6 Monaten und in Arm B bei 10,9 Monaten. In der Subgruppe der Nicht-Plattenepithel-Karzinome lag das mOS in der Chemo-ICI-ICI Gruppe bei 17,0 Monaten, das der Kontrollgruppe bei 11,9 Monaten (HR 0,69). Die OS Daten waren sowohl für die PD-L1 negative Gruppe als auch für die Gruppe mit PD-L1 >1% positiv mit HR Raten von 0,62 und 0,64. In der PD-L1 Gruppe >50% lag die HR bei 0,66. Auch die mPFS Daten zeigten sich positiv gegenüber dem Behandlungsarm mit 6,7 Monaten vs 5,0 Monaten (HR 0,68). Die Länge des Ansprechens lag in Arm A bei 11,3 Monaten vs 5,6 Monaten in Arm B, wobei sich die Kurven bereits nach 3 Monaten trennen. Hinsichtlich der Toxizität zeigte sich eine Rate von CTC Grad 3 /4 Nebenwirkungen von 47% im Behandlungsarm vs 38% im Kontrollarm. CTC Grad 5 Nebenwirkungen traten in beiden Armen mit 2% auf.

Aufgrund der niedrigeren Zyklenzahl an Chemotherapie im Behandlungsarm zeigten sich weniger hämatologische Nebenwirkungen, jedoch immun-bedingte Toxizität mit CTC Graden 3/4 bezüglich Haut (4%), endokrine Organe (3%), Gastro-Intestinum (6%) und Leber (4%). Es liegen 5 Jahres Daten vor (OS ITT HR 0,73 KI 0,62-0,85, OS in nicht-plattenepithelialer Histologie HR 0,77 KI 0,64-0,94) [1109].

In einer Phase III Studie (EMPOWER-Lung 3, NCT 03409614) [1036] wurde eine platinbasierte Chemotherapie verglichen mit dieser Chemotherapie plus Cemiplimab(CEM). Nach 4 Zyklen ohne Progress konnte eine Erhaltungstherapie mit CEM alle 3 Wochen für 108 Wochen oder bis zum Progress fortgesetzt werden (in der Zulassung wurde der Passus 108 Wochen entfernt). Außerdem konnte Pemetrexed ebenfalls als Erhaltungstherapie alle 3 Wochen fortgesetzt werden, wenn dies als Kombinationspartner zum Pemetrexed während der ersten vier Kurse verabreicht wurde. 466 Patienten wurden 2:1 (zugunsten der Chemo-CEM Kombination) randomisiert. Der primäre Endpunkt war das OS, besonders wichtige sekundäre Endpunkte PFS und RR. Die Patienten wurden nach Histologie und PD-L1 Status stratifiziert. Es konnten auch Patienten in den Stadien IIIB und IIIC eingeschlossen werden, wenn diese für eine definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kamen. EGFR-Mutationen sowie Translokationen im ALK und ROS1 Gen mussten vorher ausgeschlossen sein. Der primäre Endpunkt OS in der ITT Population war signifikant

positiv für die Chemo-Immuntherapie mit einem mOS von 21,9 Monaten (versus 13 Monaten im Chemotherapie-Arm); HR 0,71, P=0.014. Das PFS war ebenfalls signifikant besser im Chemo-CEM Arm mit 8,2 Monaten (versus 5 Monaten im Chemotherapie Arm); HR 0,56, P<0.0001. In der stratifizierten Subgruppe der Pat. mit PD-L1 Expression <1% zeigt sich für das OS eine HR von 1,01 (für die PD-L1 Expressionsgrade 1-49% und ≥50% ergab sich eine HR von 0,52 und 0,51 zugunsten der Chemo-Immuntherapie). Daher ist in der Zulassung die Gruppe der Pat. mit PD-L1 <1% nicht enthalten. Auch der zweite wichtige Endpunkt RR wurde erreicht und war signifikant positiv (OR 2,68 (95%KI 1,72-4,19); P<0,0001.

In einer Phase III Studie (POSEIDON, NCT 03164616) [1037] wurde in einem drei-armigen Design (1:1:1) eine platinbasierte Chemotherapie mit platinbasierter Chemotherapie und Durvalumab (DUR) sowie mit platinbasierter Chemotherapie und DUR und Tremelimumab (TRE) verglichen. In den Interventionsarmen wurden 4 Zyklen (alle 3 Wochen) der Immunchemotherapie in der Induktionsphase verabreicht; im Chemotherapie Kontroll Arm konnten bis zu 6 Zyklen (alle 3 Wochen) appliziert werden. Als platinbasierte Chemotherapie standen bei nicht-plattenepithelialer Histologie Cis- bzw. Carboplatin in Kombination mit entweder Pemetrexed oder Carboplatin mit nab-Paclitaxel zur Auswahl. Als Erhaltungstherapie erhielten die Patienten im Chemo-DUR Arm bis zur Progression oder inakzeptabler Toxizität DUR (alle 4 Wochen). Im Chemo-DURTRE Arm wurde in der Erhaltung zusätzlich zu DUR (alle 4 Wochen bis zum Progress oder inakzeptabler Toxizität) eine einmalige 5. Dosis TRE (zum Zeitpunkt der 6. Gabe von DUR) appliziert. Patienten, die in der Induktionsphase die Substanz Pemetrexed erhalten hatten, konnten in allen Armen alle 4 Wochen mit Pemetrexed (bis zum Progress oder inakzeptabler Toxizität) weiterbehandelt werden. EGFR oder ALK Alterationen waren ausgeschlossen; neben dem Stadium (IVA vs. IVB) wurde nach Histologie sowie PD-L1 Status (≥50% vs. < 50% Expression) stratifiziert. Die gemeinsamen primären Endpunkte waren PFS und OS (jeweils Chemo und DUR versus Chemo). PFS und OS (Chemo+DUR+TRE versus Chemo) waren alpha kontrollierte sekundäre Endpunkte. Der primäre Endpunkt PFS wurde für Chemo+DUR erreicht mit einem mPFS von 5,5 Monaten (vs. 4,8 Monaten im Chemo-Arm); HR 0,74 (95%KI 0,62-0,89), P=0,00093; der zweite primäre Endpunkt wurde noch nicht erreicht (HR 0,86 (95%KI 0,72-1,02), P=0,07581. Bei den alpha kontrollierten sekundären Endpunkten waren sowohl das PFS als auch das OS für die Chemo+DUR+TRE behandelten Patienten signifikant besser als für die Patienten im Chemo Arm. Das mPFS lag hier bei 6,2 Monaten (vs. 4,8 Monaten Chemo), HR 0,72 (95%KI 0,60-0,86), P=0,00031 und das mOS bei 14,0 Monaten (vs. 11,7 Monaten Chemo) HR 0,77 (95%KI 0,65-0,92), P=0,00304. Die Histologie, die ein Stratifizierungsmerkmal war, zeigte lediglich für die Gruppe der Nicht-Plattenepithel-Karzinome einen signifikanten Unterschied für das OS (Chemo+DUR+TRE 17,2 Monate (vs 13,1 Monate Chemo)) HR 0,70 (95%KI 0,56-0,87); nicht jedoch für die Plattenepithel Karzinome (HR 0,88 (95%KI 0,68-1,16)). Für die Kombination aus Chemo+DUR war in keiner histologischen Subgruppe das OS signifikant verbessert (im Vergleich zu Chemo). Der PD-L1 Status war im Chemo+DUR+TRE Arm in Bezug auf das OS sowohl für die ≥50% als auch für die <50% exprimierenden Tumoren signifikant mit einem Vorteil gegenüber dem Chemo Arm belegt. Daher erfolgte die Zulassung für die Kombination aus Chemo+DUR+TRE, unabhängig vom PDL1 Status.

Therapie bei PD-L1 Expression von ≥50% und ECOG 0-1

In einer Phase IB Multi-Cohorten-Studie (KEYNOTE-001, NCT01295827) [882] wurde eine Pembrolizumab Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC getestet. Dabei erfolgte die Behandlung sowohl in der palliativen Erstlinie als auch in weiteren Therapie-Linien. Pembrolizumab wurde in einer Dosis von 2 oder 10 mg/kg über 30 Minuten alle drei Wochen bzw. 10 mg/kg alle zwei Wochen infundiert. Das Ansprechen wurde zunächst als zentrale Beurteilung in 2016 bewertet; in der letzten Auswertung 2019 als „immun-related“ Ansprechen (irRC) durch die Investigatoren. 550 Patienten mit fortgeschrittenen NSCLC wurden eingeschlossen, davon 101 Therapienaiv. Nur diese Subgruppe wird im Weiteren erläutert. Das Ansprechen lag hier bei 41,6 %, die Tumorkontrollrate (DCR) bei 84 %. Es konnte ein medianes Gesamtüberleben von 22,3 Monaten (17,1-32,3 Monaten) erreicht werden. Dabei lag das mediane Gesamtüberleben der Gruppe mit einer hohen PD-L1 Expression ≥50% bei 35,4 Monaten, das der Gruppe mit einer PD-L1 Expression von 1-49 % bei 19,5 Monaten. Das 5Jahres Überleben für die Gruppe mit einer hohen PD-L1 Expression ≥50% wurde mit 29,6% angegeben, das der Gruppe mit einer PD-L1 Expression von 1-49 % mit 15,7%.

In einer Phase-III-Studie (KEYNOTE-024, NCT02142738) [1035], [1034], [1110], [1034] mit 305 unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wurde platinbasierte Standardchemotherapie (investigator's choice) mit Pembrolizumab Monotherapie (200mg i.v. alle 3 Wochen) verglichen. Eingeschlossen wurden Patienten, die auf mindestens 50 % ihrer Tumorzellen PD-L1 exprimierten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-Fusion. Crossover vom ChemotherapieArm zur Pembrolizumab-Therapie bei Krankheitsprogression war erlaubt. Primärer

Endpunkt war das mediane PFS im zentralen Review. Das mediane PFS mit Pembrolizumab betrug 10,3 Monate (95 % KI 6,7 bis nicht erreicht) und war damit signifikant dem Chemotherapiearm überlegen (6,0 Mon., KI 4,2-6,2). Die Hazard Ratio für Progression betrug 0,5 (95% KI 0,37-0,68, $p < 0.001$). Das mediane Gesamtüberleben war 30 Monate (95 % CI, 18,3 Monate bis noch nicht erreicht) im Pembrolizumab-Arm verglichen mit 14,2 Monaten (95% KI, 9,8-19 Monate) im Chemotherapie-Arm; HR 0,63; $P = 0.002$. Die Ansprechrate betrug in der Pembrolizumab-Gruppe 44,8 % vs. 27,8 % in der Chemotherapie-Gruppe. Die Therapie mit Pembrolizumab war weniger toxisch, sowohl bezüglich aller gelisteten Nebenwirkungen (adverse events grade 1-5; Pembrolizumab 73,4 %, Chemotherapie 90,0 %) als auch bezüglich der schweren Nebenwirkungen (Toxizität nach CTC 3-5; Pembrolizumab 26,6 % vs. Chemotherapie 53,3 %). Neue Signale bezüglich der Art der Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Überlegenheit von Pembrolizumab war in allen Subgruppen gegeben (Histologie, Alter, Ethnizität u.a.). Zusätzlich wurden Lebensqualitätsdaten dieser Studie berichtet. Die Lebensqualität wurde untersucht mit den QLQ-C30, QLQ-LC13 sowie EQ-5D-3L Fragebögen. Im QLQ-C30 Fragebogen zeigte sich ein Score von 6,9 für Pembrolizumab und -0,9 für die Chemotherapie mit einer Differenz von 7,8, ($P = 0.0020$). Auch die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome war signifikant länger unter Behandlung mit Pembrolizumab als unter Chemotherapie (HR 0,66, $P = 0.029$). Zuletzt wurde eine 5-Jahresüberlebensrate von 31,9% für die Pembrolizumabgruppe berichtet [1110].

In einer weiteren Phase III Studie (KEYNOTE-042, NCT02220894) [1039] wurde Pembrolizumab versus einer platin-basierten Chemotherapie als Erstlinientherapie bei NSCLC Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Tumor untersucht. Im Kontrollarm waren als Chemotherapie-Schemata Carboplatin und Paclitaxel oder Carboplatin und Pemetrexed erlaubt. Ein cross-over nach Progress war nicht zulässig. In einem 1:1 Schema wurden jeweils 637 Patienten in die beiden Arme randomisiert. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben bei Patienten mit PD-L1 Status ≥ 50 %, ≥ 20 % und ≥ 1 %. Stratifikationsmerkmale waren die Region der Allgemeinzustand nach ECOG-PS, die Histologie sowie der PD-L1 Status. Das Gesamtüberleben der Patienten mit einem hohen PD-L1 Status ≥ 50 % war signifikant besser im Pembrolizumab-Arm als im Chemotherapie-Arm (20 Monate versus 12,2 Monate, HR 0,69; $P = 0.0003$). Signifikant waren auch die Gesamtüberlebensdaten für die PD-L1 Subgruppen ≥ 20 % und ≥ 1 %. Nicht unterschiedlich aber klinisch relevant war die Kohorte der Patienten mit einem PD-L1 Status von 1-49 %. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben der Gruppen (13,4 Monate für Pembrolizumab versus 12,1 Monat für Chemotherapie, HR 0,92 (95 % KI 0.77-1.11)). Das progressionsfreie Überleben der PD-L1 hoch positiven Patienten war ebenfalls signifikant länger im Immuntherapiearm als im Chemotherapie-Arm (7,1 versus 6,4 Monate, HR 0,81, $P = 0.0170$). Für die anderen Subgruppen (PD-L1 ≥ 20 und ≥ 1 %) zeigte sich kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben. Die Toxizität CTC Grad 3-5 lag bei 17,8 % im Pembrolizumab-Arm und bei 41,0 % im Chemotherapie-Arm. Mit ca. 9 % lag die Abbruchrate in beiden Armen gleich hoch.

In einer Phase-III-Studie (ImPower 110; NCT02409342) [1033] wurden in einem 1:1 Design 572 unbehandelte NSCLC Patienten aller Histologien randomisiert in einen Arm A mit Atezolizumab Monotherapie oder in den Arm B mit Standardchemotherapie (Platte: Ciplatin/Carboplatin + Gemcitabin; Nicht-Platte: Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed). Nach 4 oder 6 Zyklen wurde eine Erhaltungstherapie mit Atezolizumab (Arm A) oder Pemetrexed (Arm B Nicht-Platte) durchgeführt. Ein Cross-over war nicht erlaubt. Es wurden alle PD-L1 Expressionsgrade eingeschlossen, aber stratifiziert. Der primäre Endpunkt war das OS der Wildtyp Patienten (also ohne EGFR-Mutation oder ALK Translokation). Es zeigte sich insbesondere für die Gruppe der PD-L1 Hochexprimierer (TC3 oder IC3; N=205) ein signifikanter OS Unterschied von im Median 20, 2 Monaten im Atezolizumab Arm vs 12.1 Monaten im Chemotherapie Arm (HR 0,59; $p=0.0106$). Auch für die erweiterte Gruppe der TC2/3 oder IC2/3 exprimierenden Patienten zeigte sich noch eine Signifikanz (HR 0,72; $P=0.0416$). Diese dürfte aber, ähnlich wie in der KEYNOTE-042-Studie von den hoch-PD-L1 positiven Patienten beeinflusst sein. Auch das PFS als sekundärer Endpunkt war für die TC3 / IC3 Atezolizumab Gruppe signifikant (mPFS 8,1 Monate Arm A vs 5,0 Monate Arm B) (HR 0,63; $P=0.0070$). Es zeigten sich keine unerwarteten Toxizitäten in beiden Gruppen. In einer Phase-III-Studie (CheckMate 026; NCT02041533) [1055] wurden 541 Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem NSCLC randomisiert zwischen platinbasierter Standardchemotherapie (Histologie-abhängig) und Nivolumab (3mg/kg i.v. alle 2 Wochen) verglichen. Ein cross-over nach Progress war möglich und wurde von 60% der Patienten im Chemotherapie-Arm genutzt. Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit einer PD-L1-Expression auf mindestens 1 % der Tumorzellen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation oder ALK-Fusion. Primärer Endpunkt war das PFS im zentralen Review in der Patientengruppe mit ≥ 5 % PD-L1 positiven Tumorzellen. Der primäre Endpunkt dieser Studie war negativ mit einem PFS von 4,2 Monaten im Nivolumab Arm versus 5,9 Monate im Chemotherapie-Arm (HR 1,15, $P = 0,25$). Auch das Gesamtüberleben war statistisch nicht signifikant mit einem medianen OS von 14,4 Monaten unter Nivolumab versus 13,2 Monaten für Chemotherapie (HR 1,02). Auch für die

Subgruppe der PD-L1 hoch positiven Tumore ($\geq 50\%$ PD-L1 Expression) zeigte sich weder für das PFS (HR 1,07) noch für das OS (HR 0,90) eine Signifikanz.

In einer Phase III Studie (EMPOWER Lung 1; NCT03088540) [Sazer et al., Lancet 2021] wurden in einem 1:1 Design 710 unbehandelte NSCLC Patienten aller Histologien mit einem PD-L1-Status $\geq 50\%$ randomisiert in einen Arm A mit Cemiplimab Monotherapie oder in den Arm B mit einer Standardchemotherapie. Ein Crossover von Chemotherapie zu Cemiplimab war bei Progress erlaubt. Co-primäre Endpunkte waren das PFS und OS nach Beurteilung durch ein unabhängiges Review Komitee. In der Intent to treat Population fanden sich aber auch 56 Patienten, die in einem validierten Retest einen PD-L1 Status $< 50\%$ aufwiesen und 91 Patienten bei denen der PD-L1 Status unklar war, da eine validierte Retestung nicht möglich war. Die gesicherte PD-L1 $\geq 50\%$ Gruppe bestand aus 563 Patienten, die gezielt ausgewertet wurden. Das mediane OS ist zum Zeitpunkt der Publikation (Februar 2021) für den Cemiplimab Arm (Pat mit PD-L1 Status $\geq 50\%$) noch nicht erreicht; im Chemotherapie Arm betrug es 14,2 Monate (HR 0,57). Das PFS betrug 8,2 Monate (Cem) versus 5,7 Monate (Chemotherapie) (HR 0,54, $p < 0,001$). CTC Grad 3/ 4 Nebenwirkungen traten in 28% der Patienten im Cemiplimab Arm und in 39% der Patienten im Chemotherapie Arm auf. CTC Grad 5 Toxizitäten die mit der Therapie assoziiert werden konnten traten in Cemiplimab Arm in 9 Patienten (3%) auf und waren in 4 Patienten kardiologischer Natur.

Fazit: für Pembrolizumab liegen zwei randomisierte Phase-III-Studien vor (für Atezolizumab und Cemiplimab eine), die die Überlegenheit der ICI in der Monotherapie gegenüber einer platin-basierten Chemotherapie in der Erstlinientherapie bei Patienten mit einem NSCLC mit einem PD-L1-Status $\geq 50\%$ bzw. TC3/IC3 zeigen. Außerdem ist die Nebenwirkungsrate unter ICI (ausgenommen immun-bezogener Nebenwirkungen) deutlich niedriger gewesen als unter Chemotherapie; zudem bei Pembrolizumab die Lebensqualität signifikant besser (für Atezolizumab liegen noch keine Ergebnisse vor). Zusammen mit einer 5-Jahres Überlebensrate von 29,6% für PD-L1 hoch positive Patienten in der Erstlinie (aus einer Phase IB Studie) stellt die Pembrolizumab-Monotherapie eine wichtige Therapieoption bei Patienten mit nicht-plattenepithelialen NSCLC und PD-L1-Überexpression ($\geq 50\%$) dar. Auch Atezolizumab kann als Monotherapie in dieser Gruppe eingesetzt werden. Für Patienten mit einem PD-L1 Status von 1-49 % (analog TC2/3 IC 2/3) ist die Therapie bestenfalls als gleichwertig zur Chemotherapie einzustufen. Für diese Subgruppe von Patienten mit mittlerer PD-L1 Expression liegt derzeit jedoch keine Zulassung vor. Die neueste Zulassung stellt Cemiplimab dar, das bei NSCLC Patienten mit einer PD-L1 Expression von $\geq 50\%$ einer Chemotherapie überlegen war. Eine Zulassung liegt hier auch für Patienten im Stadium III vor, bei denen eine Radiochemotherapie nicht durchgeführt werden kann. Nach einer negativen Studie gibt es für den Einsatz von Nivolumab (oder andere ICI) in der palliativen Erstlinientherapie als Monotherapie derzeit keine Empfehlung und keine Zulassung.

8.103	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Die Gesamtdauer der Chemo-Immun-Therapie bzw. der Immun-Monotherapie bei NSCLC Stadium IV ist derzeit noch nicht hinreichend geklärt. Die Checkpointinhibitoren Pembrolizumab und Cemiplimab wurden in den zulassungsrelevanten Studien über zwei Jahre verabreicht. Eine Fortsetzung der Therapie über dieses Intervall hinaus kann bei weiter bestehender Tumorkontrolle und Verträglichkeit dem Patienten angeboten werden. Für Atezolizumab wurde in der Zulassungsstudie keine Begrenzung der Therapiedauer festgelegt.	
	Starker Konsens	
8.104	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	<u>Patienten mit NSCLC Stadium IV mit besonderen Risikofaktoren für eine Immun-Therapie</u> 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. 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.	
	Konsens	
8.105	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	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. Folgende Schemata werden empfohlen: • Cisplatin/Carboplatin+Pemetrexed über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, • Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei geeigneten Patienten, • Carboplatin + nab-Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Vinorelbine, • Cisplatin/Carboplatin + Docetaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabin.	
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	

Referenzen

- 664 Van Meerbeeck JP, Damhuis RA, Vos de Wael ML. High postoperative risk after pneumonectomy in elderly patients with right-sided lung cancer. *Eur.Respir.J.* 2002;19:141-145. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11852891>
- 728 West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter H, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):924-937. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31122901/>
- 750 Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients (2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1). *J Clin Oncol.* 2006;24:7008. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.7008
- 751 Park JH, Lee CT, Lee HW, Baek HJ, Zo JI, Shim YM. Postoperative adjuvant chemotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2005;27:1086-1091. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15896623>
- 752 Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B protocol 9633. *J.Clin.Oncol.* 2006;24:7007. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.7007
- 753 Mineo TC, Ambrogi V, Corsaro V, Roselli M. Postoperative adjuvant therapy for stage IB non small-cell lung cancer. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2001;20:378-384. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11463561>
- 754 Alam N, Shepherd FA, Winton T, Graham B, Johnson D, Livingston R, et al. Compliance with post-operative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer An analysis of National Cancer Institute of Canada and intergroup trial JBR10 and a review of the literature. *Lung Cancer.* 2005;47:385-394. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15713522>
- 759 Bradley JD, Paulus R, Graham MV, Ettinger DS, Johnstone DW, Pilepich MV, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group--RTOG 9705. *J Clin Oncol.* 2005;23:3480-3487. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908657>
- 762 Trodella L, Granone P, Valente S, Valentini V, Balducci M, Mantini G, et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. *Radiother.Oncol.* 2002;62:11-19. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11830308>
- 764 van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:442-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374834>
- 880 Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078-2092. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658856/>
- 882 Garon E, Hellmann M, Rizvi N, Carcereny E, Leigh N, Ahn M, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(28):2518-2527. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31154919/>
- 1028 Fidiias PM, Dakhil SR, Lyss AP, Loesch DM, Waterhouse DM, Bromund JL, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:591-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075278>
- 1030 Paz-Ares L, Ciuleanu T, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with nonsmall-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):198-211. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476593/>
- 1032 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson A, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):537-546. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620668/>
- 1033 Herbst R, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios C, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1328-1339. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997907/>
- 1034 Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial.

- Lancet Oncol. 2017;18:1600-1609. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29129441>
- 1035 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718847>
- 1036 Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, Giorgadze D, Dvorkin M, Penkov K, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med.* 2022;28(11):2374-2380. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36008722/>
- 1037 Johnson M, Cho B, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater S, Laktionov K, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(6):1213-1227. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36327426/>
- 1038 Hellmann M, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim S, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(21):2020-2031. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562796/>
- 1039 Mok T, Wu Y, Kudaba I, Kowalski D, Cho B, Turna H, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10183):1819-1830. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955977/>
- 1040 Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38:1505-1517. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150489/>
- 1041 Nishio M, Barlesi F, West H, Ball S, Bordoni R, Cobo M, et al. Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. *J Thorac Oncol.* 2021;16:653-664. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33333328/>
- 1043 Reck M, Schenker M, Lee KH, Provencio M, Nishio M, Lesniewski-Kmak K, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. *Eur J Cancer.* 2019;116:137-147. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31195357/>
- 1062 Belani CP, Barstis J, Perry MC, La Rocca RV, Nattam SR, Rinaldi D, et al. Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol.* 2003;21:2933-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885812>
- 1063 Westeel V, Quoix E, Moro-Sibilot D, Mercier M, Breton JL, Debieuvre D, et al. Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:499-506. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812075>
- 1064 Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, Tzekova V, Ramlau R, Ghilezan N, et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer.* 2006;52:155-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16569462>
- 1065 Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:1335-1343. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870177>
- 1066 Borget I, Perol M, Perol D, Lavole A, Greillier L, Do P, et al. Cost-utility analysis of maintenance therapy with gemcitabine or erlotinib vs observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy for advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502-Eco phase III study. *BMC Cancer.* 2014;14:953. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25511923>
- 1067 Bylicki O, Ferlay C, Chouaid C, Lavole A, Barlesi F, Dubos C, et al. Efficacy of pemetrexed as second-line therapy in advanced NSCLC after either treatment-free interval or maintenance therapy with gemcitabine or erlotinib in IFCT-GFPC 05-02 phase III study. *J Thorac Oncol.* 2013;8:906-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23591160>
- 1090 Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:2078-2092. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658856/>
- 1091 Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2019;7:387-401. URL: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30084-0)
- 1092 Endo C, Saito Y, Iwanami H, Tsushima T, Imai T, Kawamura M, et al. A randomized trial of postoperative UFT therapy in p stage I, II non-small cell lung cancer: North-east Japan Study

- Group for Lung Cancer Surgery. Lung Cancer. 2003;40:181-186. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12711119>
- 1093 Kato H, Ichinose Y, Ohta M, Hata E, Tsubota N, Tada H, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. N.Engl.J.Med. 2004;350:1713-1721. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15102997>
- 1094 Nakagawa M, Tanaka F, Tsubota N, Ohta M, Takao M, Wada H. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with UFT for completely resected pathological stage I non-small-cell lung cancer: the West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery (WJSG)--the 4th study. Ann.Oncol. 2005;16:75-80. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15598942>
- 1095 Hamada C, Tanaka F, Ohta M, Fujimura S, Kodama K, Imaizumi M, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2005;23:4999-5006. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16051951>
- 1096 Wada H, Miyahara R, Tanaka F, Hitomi S. Postoperative adjuvant chemotherapy with PVM (Cisplatin + Vindesine + Mitomycin C) and UFT (Uracil + Tegafur) in resected stage I-II NSCLC (non-small cell lung cancer): a randomized clinical trial West Japan Study Group for lung cancer surgery (WJSG). Eur.J.Cardiothorac.Surg. 1999;15:438-443. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1037111>
- 1097 Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). Cochrane Database Syst Rev. 2001;CD002935. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11406051>
- 1098 Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milicic B, Milisavljevic S, Nikolic N, et al. A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998;42:161-167. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747834>
- 1099 Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, Nicolson MC, Mansi JL, Hickish TF, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. J.Clin.Oncol. 2001;19:1336-1343. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11230476>
- 1100 Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chevalier T, Manegold C, Perrone F, Thatcher N, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. Ann Oncol. 2004;15:419-26. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998843>
- 1101 Pujol JL, Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Bidoli P, et al. Long-term and lowgrade safety results of a phase III study (PARAMOUNT): maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer. 2014;15:418-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25104617>
- 1102 Reck M, Paz-Ares LG, de Marinis F, Molinier O, Sahoo TP, Laack E, et al. PARAMOUNT: Descriptive subgroup analyses of final overall survival for the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo following induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2014;9:205-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419418>
- 1103 Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2013;31:2895-902. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835707>

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

8.109	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV und ECOG 2, welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von ≥ 50 % der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, sollte eine Monotherapie mit • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.110	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.111	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund ältere Patienten

Höheres Alter (> 70 Jahre) allein sollte kein Ausschlussgrund von einer platinbasierten Kombinationstherapie $\pm$ Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie sein. Hier spielt weniger das biologische Alter eine Rolle als vielmehr weitere prognostische Faktoren, die häufig mit höherem Alter assoziiert sind. Dazu zählen ein schlechterer Allgemeinzustand (ECOG >1) und/oder Co-Morbiditäten. Zudem können Chemotherapeutika aufgrund einer schlechteren Verträglichkeit bzw. einer langsameren Metabolisierung oftmals nicht so hoch dosiert werden und/oder es müssen Therapiepausen eingelegt werden.

Immun-Checkpoint-Inhibitor $\pm$ Chemotherapie

Patienten die 70 Jahre und älter sind, machen ca. die Hälfte des NSCLC Patientenkollektives aus. Allerdings ist diese Patienten Gruppe in klinischen Studien häufig unterrepräsentiert. Daher ist auch bzgl. der ICI Therapie wenig bekannt. In einer Meta-Analyse bei Patienten unter ICI Therapie war das Alter kein prognostischer Faktor für das OS (< 65 Jahre HR 0,71; >65 Jahre HR 0,69) [1147].

Eine gepoolte Daten-Analyse dreier randomisierter Studien (KEYNOTE-010, -024 und 042) verglich Pembrolizumab mit Chemotherapie und legte dabei den Schwerpunkt auf Patienten > 75 Jahre [1056]. Es zeigte sich, dass Pembrolizumab auch in dieser Altersgruppe das Gesamtüberleben gegenüber Chemotherapie verlängerte (Gesamtpopulation PD-L1 >1 , HR=0,76, PD-L1 $>50\%$ HR 0,41) mit einer 1 Jahres OS, die vergleichbar war mit jüngeren Patienten dieser Studien. Auch am Nebenwirkungsprofil einschließlich der immun-bedingten Nebenwirkungen gab es keinen Unterschied zu der jüngeren Altersgruppe.

Auch in der Checkmate 153 Studie, die Nivolumab bei vorththerapierten Patienten untersuchte, zeigte sich in der Altersgruppe >70 Jahre (39% des Kollektivs) kein Unterschied zu jüngeren Patienten [1148]. Das mediane OS lag in der Gesamtgruppe bei 9,1 Monaten; bei Patienten >75 Jahre sogar bei 10,3 Monaten.

Real-world Daten bestätigen, dass ältere Patienten keinen Nachteil durch die ICI Therapie haben. Eine retrospektive Studie, die 175 NSCLC Patienten einschloss, die mit Nivolumab behandelt wurden, zeigte keinen Unterschied zwischen älteren (>75 Jahre) und jüngeren Patienten [Bagley S. et al. 2017].

In einer Phase III Studie (IPSOS; NCT 03191786) [1149] wurden in einem 2:1 Design (zugunsten des ICI) 453 Therapie naive Patienten randomisiert in einen Arm A mit Atezolizumab Monotherapie 1200 mg alle 3 Wochen oder in den Arm B mit einer Chemo-Monotherapie (entweder Vinorelbin oder Gemcitabin nach Entscheid des jeweiligen Studienzentrums). Die Therapie wurde bis zum Progress oder dem Verlust des klinischen Benefits fortgeführt. Der primäre Endpunkt war das OS; Stratifikationsfaktoren die Histologie, die PD-L1 Expression und das Vorliegen von Hirnmetastasen. Eingeschlossen wurden Patienten mit ECOG PS 2 oder 3 oder mit ECOG 0 oder 1 ab mind. 70 Jahren und mit relevanten Komorbiditäten, die nach

Erkennen des Prüfarztes dazu führen, dass der Patient nicht für eine platinhaltige Therapie geeignet ist. EGFR oder ALK Alterationen waren ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt wurde erreicht mit einem mOS unter Atezolizumab von 10,3 Monaten (vs. 9,2 Monaten unter Mono-Chemotherapie) HR 0,78, $P=0.028$. Das 2-Jahres Überleben war unter Atezolizumab fast verdoppelt (24,3% (vs. 12,4% unter Chemotherapie). In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich Atezolizumab gegenüber Chemotherapie überlegen in der Subgruppe der Pat. in der Altersklasse 70-79 Jahre (HR 0,68). Für die PD-L1 Subgruppen zeigte sich kein wesentlicher Unterschied, alle waren in Bezug auf das OS auf der Seite von Atezolizumab (HR 0,81 TC <1%, HR 0,84 bei TC 1-49% und HR 0,87 bei TC $\geq 50\%$). Ebenso profitierten alle EOCG PS Subgruppen von der Therapie mit Atezolizumab (HR 0,64 bei PS 0-1, HR 0,86 bei PS 2 und HR 0,74 bei PS3). Es zeigten sich unter Atezolizumab keine neuen oder unerwarteten Toxizitäten. Außerdem waren Toxizitäten der CTC Grade 3-4 unter Atezolizumab mit 16,3% geringer als unter Chemotherapie (33,3%). Seit August 2024 ist eine Atezolizumab Monotherapie bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung zugelassen, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind.

Fazit: ICI können bei älteren Patienten >70 Jahre eingesetzt werden. Auch die Toxizität und die immunvermittelten Nebenwirkung sind im Wesentlichen nicht unterschiedlich zu einem jüngeren Patientenkollektiv. Bisher gibt es für die Erstlinientherapie jedoch nur eine Zulassung für die Patienten mit PD-L1-überexprimierenden Tumoren (PD-L1 $\geq 50\%$). Bei älteren Patienten mit einer hohen PD-L1 Expression von $\geq 50\%$ scheint eine Erstlinien Therapie mit Atezolizumab einer Mono-Chemotherapie in Bezug auf das mOS und das 2 Jahres OS überlegen zu sein. Allerdings sollten ältere Patienten auch vermehrt in prospektiven Studien mit ICI behandelt werden.

Alleinige Chemotherapie

Die retrospektive Kohortenanalyse einer Phase-III-Studie, in der Cisplatin mit verschiedenen Kombinationspartnern geprüft wurde, zeigt, dass bei Patienten > 70 Jahre ohne relevante Komorbidität die Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie gleiche Effektivität und Nebenwirkungen hatte wie bei Patienten < 70 Jahre [661]. Die Frage, ob eine orale Therapie mit Vinorelbin einer intravenösen Vinorelbin-Therapie unterlegen ist, wurde in einer randomisierten Phase-II-Studie überprüft. In dieser Studie war die orale Vinorelbin-Applikation statistisch signifikant schlechter bezogen auf Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben verglichen mit der intravenösen Vinorelbin-Applikation. Dies traf insbesondere auf die PS2-Patienten zu [642]. Aus der Subgruppenanalyse einer Phase-III-Studie ergaben sich zudem Hinweise auf Vorteile bzgl. des Überlebens bei Patienten über 70 Jahren unter Nab-Paclitaxel plus Carboplatin vs. Paclitaxel plus Carboplatin.

Bei älteren Patienten (> 70 Jahre) wurde in einer randomisierten Studie (ECOG 2, 24%; > 2 Komorbiditäten, 21%) der Stellenwert einer Monotherapie (Vinorelbin) im Vergleich zu BSC geprüft. Tumorbedingte Symptome (Schmerz, Dyspnoe) und mediane Überlebenszeit waren signifikant gebessert bzw. verlängert, während chemotherapiebedingte Nebenwirkungen (Neuropathie; Obstipation) ebenfalls signifikant zunahmen. In einer weiteren randomisierten Studie bei älteren Patienten (> 70 Jahre; ECOG 2, 19%; > 2 Komorbiditäten, 66%) wurde eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Vinorelbin im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin geprüft. Eine Überlegenheit (Verbesserung der medianen Überlebenszeit) der Kombination im Vergleich zur Monotherapie konnte nicht gezeigt werden [1092]. Die Studien zeigen, dass Patienten, bei denen aufgrund von Komorbidität oder Allgemeinzustand eine platinbasierte Kombinationschemotherapie nicht möglich ist, von einer Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum profitieren (Symptomenkontrolle; mediane Überlebenszeit).

Hintergrund NSCLC-Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2)

Die Definition von NSCLC-Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2) zur Indikation einer palliativen Chemotherapie ist schwierig. ECOG 2 beschreibt gehfähige und selbstversorgende Patienten, die nicht arbeitsfähig sind, aber mehr als 50% der Wachzeit auf den Beinen, außerhalb von Bett oder Sessel, sind [1085]. In den ECOG Performance Score gehen tumorbedingte Symptome, aber auch vorbestehende Komorbiditäten ein, sodass zwischen ev. reversiblen Tumorsymptomen und generellen Einschränkungen des Gesundheitszustandes unterschieden werden muss.

Vermutlich 30-48% der tatsächlich behandelten NSCLC-Patienten befinden sich im ECOG Performance Score (PS) 2 [1086], wobei die Einschätzungen der Patienten (48% ECOG 2) und Behandler (34% im ECOG 2) nur mäßig übereinstimmen. Im Vergleich zu anderen Malignomen war unter Lungenkarzinompatienten die Rate an PS 2-Patienten deutlich erhöht [1086].

Üblicherweise werden ECOG-2-Patienten von Therapiestudien ausgeschlossen, sodass die Datenlage zu diesem Patientenkollektiv knapp ist. Für ECOG 3-4-Patienten existieren keine Daten zur Therapie. Für einige große Phase-III-Studien existieren Subgruppenanalysen von eingeschlossenen ECOG-2-Patienten, es gibt einige Phase II- und III – Studien und eine Metaanalyse.

In einigen Studien werden ECOG-2-Patienten und Ältere (über 65 oder über 70 Jahre) gemeinsam betrachtet, wobei es Überschneidungen, aber auch Unterschiede zwischen diesen Patientengruppen gibt. Bei Älteren werden im Vergleich zu Jüngeren mehr Komorbiditäten und zum Teil höhere Toxizitäten beobachtet, sodass bei Älteren, ähnlich wie beim ECOG 2 lange die Monotherapie als Therapie der Wahl galt.

Immun-Checkpoint-Inhibitoren±Chemotherapie

Alessi et al. stellten am ASCO 2020 eine retrospektive Analyse von Patienten vor, die in der Erstlinie bei PD-L1 >50% Pembrolizumab erhielten [1150]. 16,7 % (N=39) hatten einen ECOG-PS 2. Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied im mOS, wobei die Gruppe der PS-2 Patienten mit einem mOS von 7,4 Monaten signifikant schlechter abschnitt als die Patienten mit einem besseren AZ (20,3 Monate (HR 0,42; p<0.001). Auch für das mPFS zeigte sich ein Trend zur Verschlechterung (4 vs 6,6 Monate) für die Gruppe der PS2 Patienten (p=0.091, HR 0,7).

Fazit: ICI basierte Studien von Patienten mit PS2 sind selten. Es liegen hier weitgehend nur einzelne retrospektive Untersuchungen vor. Während einzelne Patienten unter ICI Monotherapie profitieren können, so ist dies – anders als bei alten Patienten mit gutem AZ – nur als individuelle Therapieentscheidung zu empfehlen. Die Beeinträchtigung des Gesamtüberlebens rührt auch daher, dass meist keine Zweitlinientherapie mehr verabreicht werden kann.

Alleinige Chemotherapie

Nicht zuletzt aufgrund der eingeschränkten Datenlage bleibt die aktuelle US-ASCO Guideline 2015 bezüglich der ECOG-2-Patienten unbestimmt und erlaubt für diese Patienten die Kombinations-Chemotherapie, die Mono-Chemo oder eine alleinige palliative Therapie [1151].

A) Subgruppenanalysen größerer Phase III Studien

- Quoix 2011 [1152] : Ältere, davon 27% ECOG 2: Eine französische Studie verglich an 451 NSCLC Patienten (Quoix 2011) zwischen 70 und 89 Jahren die Monotherapie (VRB oder GEM) mit der Kombination Carboplatin AUC6 / wöchentlich Paclitaxel (Pacli) (90 mg/m²). Unter der Zweifach-Kombination war die Toxizität mit mehr Neutropenien und Asthenie höher, das mediane Überleben (10,3 vs. 6,2 Monate), und das Einjahresüberleben (45% vs. 25%) waren unter der Kombination signifikant verlängert. Dieser Überlebensvorteil zeigte sich auch bei den über 80-Jährigen und bei den ECOG2-Patienten (27% der Gesamtgruppe, 121 Pat.).

- Le Chevalier T [1153]: Eine große Phase III-Studie mit 612 Patienten, hiervon 20% der Pat. im PS 2, verglich Cisplatin (Cis) 120 mg/m² alle 4 Wochen/Vinorelbine (VRB) mit Cis/Vindesin (VDS) und VRB-30 mg/m² wöchentlich Mono. Subgruppenanalysen zeigten, dass nur die Patienten im PS 0-1 von der platinhaltigen Kombination profitierten, beim PS 2 war die Monotherapie aufgrund geringer Toxizitäten bei gleichem Überleben (1-Jahresüberleben 15%/17%/13%); vorteilhafter. Evidenzlevel 2b.

- Bilingham (2001) MIC im PS2 oder 0-1 [1154]: Eine Subgruppenanalyse von PS 2-Patienten aus 2 randomisierten Studien mit Cis/Ifosfamid (IFO) /Mitomycin

(MM) (MIC) zeigte einen Überlebensvorteil nur im PS 0-1. Bei den Patienten im PS2 unter der Kombinationstherapie fand sich eine deutlichere Verbesserung der Lebensqualität als bei den PS 0-1-Patienten unter MIC in den ersten 6 Wochen. Von 797 Patienten waren 159 im PS 2, die Subgruppenanalyse war nicht vorgeplant

- Sweeney 2001, ECOG-2-Subgruppe [1155]: In die ECOG-Studie 1594, die verschiedene platinhaltige Kombinationen verglich (Cis/Pacli vs. Cis/Gem vs. Cis/Doce vs. Carbo/Pacli), wurden anfangs auch Pat. im ECOG 0-2 eingeschlossen (Sweeney 2001). Weil bei den ersten 64 EGOC-2-Patienten die Rate an unerwünschten Ereignissen mit Grad III/IV-hämatologischen Toxizitäten mit über 50% der Patienten sehr hoch war, wurden diese im Folgenden aus der Studie ausgeschlossen. Man beobachtet 5 Todesfälle unter

der Therapie (7,5%), von denen 2 als therapieassoziiert eingeschätzt wurden. Die Ansprechrate der PS2-Patienten betrug 14%, das mediane Überleben betrug 4,1 Monate.

- Lilenbaum ECOG 2-Subgruppe [1156]: 2005: Beim Phase-III-Vergleich Carboplatin/Paclitaxel gegen Paclitaxel-Mono (Lilenbaum 2005) wurden auch PS2-Patienten eingeschlossen. Die Subgruppenanalyse der PS- 2-Patienten (18% der Gesamtgruppe) zeigte im Vergleich zu dem PS 0-1-Patienten ein schlechteres Überleben. Beim Vergleich der Mono- mit der Kombinationstherapie ergab die Kombination ein signifikant besseres 1- und 2-Jahresüberleben (1-J-ÜL: 10% vs.18%; HR = 0.60). 9% der Pat. im PS2 unter der Zweifachtherapie überlebten 2 Jahre, aber keiner der Pat. im PS 2 unter der Mono-Therapie. (Evidenzlevel: 2b)

B) Phase II Studien im ECOG 2:

Langer 2007 [1157]: Die ECOG-Phase-II-Studie 1595 verglich an 100 ECOG- 2Patienten Carbo AUC6 /Pacli 200 (CP) mit Cis 60/Gem 1000 (CG). Unterschiedlich waren zwar die Toxizitäten (CP verursachte mehr Neutropenien (Grad III/IV): 53% vs., 39% und mehr Grad III Neuropathien (10% vs. 0%), CG verursachte mehr Thrombopenien, Fatigue und Niereninsuffizienzen), aber die Ansprechraten, progressionsfreie Zeit, das mediane Gesamtüberleben (6,2 vs. 6,9 Monate) und die 1-Jahresüberlebensrate unterschieden sich in beiden Armen nicht. Fazit der Studie ist, dass eine platinbasierte Therapie auch im ECOG II praktikabel ist mit aber schlechteren Ergebnissen als in besserem Allgemeinzustand.

- Kosmidis 2007 [1158]: In einer Phase II Studie wurde an 90 eingeschlossenen und 83 ausgewerteten PS2-Patienten mit einem mittleren Alter von 73 bzw. 70 Jahren Gemcitabine (1250 mg/m² an Tag 1+4) als Monotherapie oder Gem 1250 in der Kombination mit Carbo (AUC3 d1+14, Wh. d28) verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Effektivität, wobei in der Kombinationsgruppe Ansprechrate (RR: 4% vs. 14%) und Gesamtüberleben OS (4,8 vs. 6,7 Mon. p=0,49), 1- Jahresüberleben 17.8% vs. 20%; einen günstigeren Trend zeigten, bei allerdings auch höherer Toxizität. Die Autoren sahen keinen Vorteil der Kombinationstherapie bei Pat. im PS 2 und wiesen auf die höhere Toxizität mit mehr Neutropenie und Thrombopenie unter der Kombination hin. (Evidenzlevel: 2b)

- Lilenbaum 2008 PS 2 [1086]: Eine Phase II Studie an 103 unselektionierten Patienten im ECOG 2 verglich Erlotinib mit 4 Zyklen Carbo AUC6 / Paclitaxel 200 mg/m²: Hier war die Kombinationschemotherapie signifikant überlegen: Das PFS betrug 1,9 vs. 3,5 Monate, das OS 6,5 vs. 9,7 Monate , HR = 0.58 [1086]. Ergebnis dieser PS2-Studie war, dass unselektionierte PS2-Patienten von der Chemotherapie mit Carbo/Pacli mehr als von einer EGFR-TKI-Therapie profitieren. [1159]

- Goss 2009 [1159]: verglich in einer rand. Phase II Studie 201 unselektionierte Patienten im ECOG 2 und 3, (hiervon 50% über 75 Jahre alt, 45% AdenoCA) mit Gefitinib versus Placebo und sah bei den Chemotherapienaiven Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand keinen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben, Gesamtüberleben oder Ansprechen. Bei 38% der Patienten konnte die EGFR-FISH-Testung erfolgen. In dieser Subgruppe der EGFR_FISH-positiven Tumore (n=32) war das PFS signifikant verlängert.

- ABOUND-PS2-Studie: In die ABOUND-PS2-Studie wurden ausschließlich chemotherapienaive Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC eingeschlossen, die einen ECOG 2 aufwiesen (n=40). Ziel dieser Phase-II-Studie ist es, Verträglichkeit und Wirksamkeit eines für dieses Patientenkollektiv modifizierten Regimen bestehend aus 4 Zyklen Nab-Paclitaxel (Tag 1 und 8, alle 3 Wochen) und Carboplatin (AUC 5, Tag 1 alle 3 Wochen) gefolgt von einer Nab-Paclitaxel Monotherapie (Tag 1 und 8, alle 3 Wochen) zu untersuchen. Vollpublizierte Daten zur Studie liegen bislang nicht vor

(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02289456>) C 1) Phase III-Studien im ECOG 2 Unselektioniert:

- Reynolds PS2 [1160]: Eine Phase III-Studie an 170 PS-2-Patienten mit dem Vergleich Gem mit oder ohne Carbo ergab lediglich einen Trend zugunsten der Kombination, aber keinen signifikanten Überlebensvorteil für die Kombination (OS: 5.1 Mon. unter Gem vs. 6.7 Mon. unter Gem/Carbo (P = .24), 1-Jahresüberleben 31.3% vs. 21.2%;. Die Prognosemarker ERCC1 und RRM1 korrelierten zwar mit den Ansprechraten, aber nicht mit dem Überleben.

- Langer (2008) [1161] verglich an 400 ECOG 2-Patienten mit NSCLC Carboplatin AUC6 mit Paclitaxel alle 3 Wochen, entweder als Standard-Paclitaxel (200 mg/m²) oder mit einem Paclitaxel-Konjugat (Paclitaxel

Poliglumex) und fand keinen Unterschied in Ansprechen oder Überleben. Bemerkenswert war das relativ günstige Überleben von 8 Monaten mit einem 1-Jahresüberleben von 31% in beiden Armen im ECOG 2.

- Zukin 2013 ECOG-2-Studie [1162]: In der überwiegend in Brasilien durchgeführten randomisierten Phase III Studie bei Pat. im ECOG 2 zum Vergleich zwischen Pem und Carbo/Pem waren Ansprechen (10,3% vs. 23,8%) und PFS (2,8 vs. 5,8 Monate) unter Kombination signifikant besser. Auch das Gesamtüberleben war unter der Kombination signifikant besser mit 9,3 gegenüber 5,3 Monaten und einem besseren 1-Jahresüberleben von 40,1% vs. 21,9%. Die therapie-assoziierte Letalität im Kombinationsarm betrug 3,9%, im MonoArm trat keine Grad 5 Toxizität auf. Fazit: Beim ECOG 2 ohne behandelbare Mutation sollten Patienten mit Therapiewunsch die Kombinations-Chemotherapie angeboten werden. Die Kombination Carbo/Pem ist der Pem-Monotherapie überlegen. (Evidenzlevel 1b)

- Lee, TOPICAL 2012 [1163]: EGFR-TKI bei unselektionierten Patienten: In der TOPICAL-Phase III Studie aus UK an molekular unselekt. Patienten (38% AdenoCA, 39% PLECA) in schlechtem Allgemeinzustand ECOG (≥ 2) und/oder multiplen Komorbiditäten, die als nicht-Chemogeeignet eingestuft wurden, waren 15% im ECOG 0-1, 55% im ECOG 2 und 29% im ECOG 3. Eine EGFR-Testung erfolgte bei 58% der Patienten, 7% waren EGFR-mutiert. Der Vergleich von Erlotinib (ER) mit Placebo bei diesen überwiegend älteren Patienten (63% > 75 Jahre alt), ergab zwar einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben (2,8 vs. 2,6 Monate), aber keinen Unterschied im Gesamtüberleben (OS): OS: 3,7 versus 3,6 Monate, (HR=0,94; p value=0,46). In der vordefinierten Subgruppe von Patienten mit Exanthem (Rash) nach 28 Tagen wurde ein signifikanter OS- und PFS-Vorteil beobachtet: (OS HR=0,76; p=0,0058, PFS: HR=0,66; p <0,001); medianes OS: 6,2 vs. 4,1 Monate; einen Hautausschlag entwickelten 178 von 302 Patienten (60%). (Topical Lee). Der Vorteil für Patienten mit Rash zeigte sich in allen prognostischen Subgruppen, wie z.B. beim ECOG 3 oder Älteren (über 75 Jahre). Die Pat. mit nachgewiesener EGFR-Mutation hatten unter Erlotinib den größten OS-Vorteil gegenüber BSC (OS 10,4 Mon. vs. 3,7 Mon. siehe Kapitel 8.6.5)). Alle Pat. EGFR-Mutation entwickelten den Hautausschlag.

- Morabito 2013 [1164]: Die italienische Phase III CAPPA-2-Studie beim PS2 verglich Gem 1200 mg/m² mit Cis 60 mg/m² /Gem 1000mg/m². Die Studie wurde vorzeitig nach Einschluss von nur 57 Patienten beendet und zeigt einen klaren Überlebensvorteil für die Kombination mit einem sign. besseren OS von 3,0 Monaten (Mono) vs. 5,9 Mon. Unter der Kombination waren auch das PFS und das Ansprechen besser ohne wesentlich stärkere Toxizität. Die Autoren schlussfolgern, dass Cisplatin zusätzlich zu Gemcitabine das Überleben im PS 2 verbessert.

D) Metaanalyse

- Eine Metaanalyse von Mörrth et al. 2014 [1165], die die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Mono- oder Kombinations-Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen NSCLC im PS 2 untersuchte, kam unter Berücksichtigung von 11 Studien zu dem Ergebnis, dass die platinhaltige Kombinationstherapie einen signifikante Überlebensvorteil (HR 0,79) im Vergleich zur Monotherapie verspricht. (11 Studien, 1114 Patienten, Hazard ratio (HR), 0,79, 95% confidence interval (CI): 0,71-0,88). Der Überlebensvorteil zeigte sich nur unter platinhaltiger Therapie (HR: 0,71, 95% CI: 0,61-0,81), platinfreie Kombinationen zeigten keinen Überlebensvorteil (HR: 0,96, 95% CI: 0,80-1,15). Grade >3 Anämie OR: 3,12, 95% CI: 1,55-6,27), Thrombopenie und Neutropenie (OR: 7,91, 95% CI: 3,97-15,78) waren häufiger unter der Kombinationstherapie. Die Metaanalyse spricht für die platinhaltige Kombinationstherapie bei NSCLC-Patienten im PS2. Es wird unter Hinweis auf die Toxizität auf die Wichtigkeit der Aufklärung über ev. Toxizitäten und die Diskussion der Therapieziele mit dem Patienten hingewiesen.

Fazit

Die Studienergebnisse zum ECOG 2 zum Vergleich der Mono- mit der Kombinationstherapie sind widersprüchlich.

Zwei Phase-III Studien und die Metaanalyse zeigen einen Vorteil für platinbasierte Kombinationen (Carbo/Pem, Cis/Gem) gegenüber Monotherapien hinsichtlich des Überlebens bei allerdings gesteigerter Toxizität [1165], [1162], [1164], sodass die höchste Evidenz für die Kombinationstherapie im ECOG 2 spricht.

Zwei Phase-II Studien (Langer, Lilienbaum) empfehlen die Kombinationstherapie mit Carbo/Paclitaxel oder Cis/Gem, hingegen empfiehlt eine weitere Phase-II-Studie (Kosmidis) die Monotherapie Gem im Vergleich zu Carbo/Gem.

Auch die PS-2-Subgruppenanalysen sind widersprüchlich: So empfehlen Quoix (Carbo/weekly Pacli) und Lilenbaum (Carbo/Pacli) die Kombination, während Le Chevallier für PS 2-Patienten die Monotherapie mit VRB empfiehlt.

Platinbasierte Kombinationen sind bei adäquater Organfunktion auch für PS-2 Patienten anwendbar und tolerabel, erzielen aber im Vergleich zu PS 0-1 Patienten schlechtere Resultate [1155], [1157]. Bevorzugt eingesetzt werden Carbo / Pacli oder Carbo/Pem. Kandidaten für eine Monochemotherapie sind Gemcitabin, Vinorelbin, Carboplatin, Paclitaxel und Pemetrexed.

Vermutlich bedingen unterschiedliche Patientenselektionskriterien im ECOG 2 die zum Teil widersprüchlichen Studienergebnisse.

Zukünftig zu entwickeln wäre eine genauere Kategorisierung anhand von Kriterien, wie z.B. Alter, Nieren- und Herzfunktion, und anderen Komorbiditäten zur besseren Einschätzung des ECOG und zur Frage, ob sich ein Patient vermutlich für eine cis oder carboplatinhaltige Chemo, eine Monotherapie oder lediglich best supportive care eignen wird. Zum Teil bereits eingesetzt wird z.B. der Charlson-Komorbiditäts-Index (CCI) [1166]

Referenzen

- 642 Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy (HypoFXSRT) for Stage I Non-small Cell Lung Cancer: Updated Results of 257 Patients in a Japanese Multi-institutional Study. *J Thorac Oncol.* 2007;2:S94-S100. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17603311>
- 1056 Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, Baas P, de Castro G, Reck M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies. *Lung Cancer.* 2019;135:188-195. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31446994/>
- 1085 Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-55. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7165009>
- 1086 Lilenbaum R, Axelrod R, Thomas S, Dowlati A, Seigel L, Albert D, et al. Randomized phase II trial of erlotinib or standard chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a performance status of 2. *J Clin Oncol.* 2008;26:863-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281658>
- 1092 Endo C, Saito Y, Iwanami H, Tsushima T, Imai T, Kawamura M, et al. A randomized trial of postoperative UFT therapy in p stage I, II non-small cell lung cancer: North-east Japan Study Group for Lung Cancer Surgery. *Lung Cancer.* 2003;40:181-186. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12711119>
- 1147 Lee C, Man J, Lord S, Cooper W, Links M, GebSKI V, et al. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):210-216. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29270615/>
- 1148 Spigel D, McCleod M, Jotte R, Einhorn L, Horn L, Waterhouse D, et al. Safety, Efficacy, and Patient-Reported Health-Related Quality of Life and Symptom Burden with Nivolumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Including Patients Aged 70 Years or Older or with Poor Performance Status (CheckMate 153). *J Thorac Oncol.* 2019;14(9):1628-1639. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31121324/>
- 1149 Lee S, Schulz C, Prabhaskar K, Kowalski D, Szczesna A, Han B, et al. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. *Lancet.* 2023;402(10400):451-463. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37423228/>
- 1150 Alessi J, Ricciuti B, Jiménez-Aguilar E, Hong F, Wei Z, Nishino M, et al. Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with PD-L1-high (≥50%) non-small cell lung cancer and a poor performance status. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32753547/>
- 1151 Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015;33:3488-515. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324367>
- 1152 Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavole A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378:1079-88. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21831418>
- 1153 Le Chevallier T, Brisgand D, Soria JC, Douillard JY, Pujol JL, Ruffie P, et al. Long term analysis

of survival in the European randomized trial comparing vinorelbine/cisplatin to vindesine/cisplatin and vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2001;6 Suppl 1:8-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181998>

1154 Billingham LJ, Cullen MH. The benefits of chemotherapy in patient subgroups with unresectable non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2001;12:1671-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843243>

1155 Sweeney CJ, Zhu J, Sandler AB, Schiller J, Belani CP, Langer C, et al. Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594: a Phase II trial in patients with metastatic nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*. 2001;92:2639-47. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11745199>

1156 Lilenbaum RC, Herndon JE, List MA, Desch C, Watson DM, Miller AA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol*. 2005;23:190-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625373>

1157 Langer C, Li S, Schiller J, Tester W, Rapoport BL, Johnson DH, et al. Randomized phase II trial of paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine plus cisplatin in Eastern Cooperative Oncology Group performance status 2 non-small-cell lung cancer patients: ECOG 1599. *J Clin Oncol*. 2007;25:418-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17264337>

1158 Kosmidis PA, Dimopoulos MA, Syrigos K, Nicolaides C, Aravantinos G, Boukovinas I, et al. Gemcitabine versus gemcitabine-carboplatin for patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: a prospective randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Thorac Oncol*. 2007;2:135-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17410029>

1159 Goss G, Ferry D, Wierzbicki R, Laurie SA, Thompson J, Biesma B, et al. Randomized phase II study of gefitinib compared with placebo in chemotherapy-naïve patients with advanced non small-cell lung cancer and poor performance status. *J Clin Oncol*. 2009;27:2253-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289623>

1160 Reynolds C, Obasaju C, Schell MJ, Li X, Zheng Z, Boulware D, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine-based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:5808-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884554>

1161 Langer CJ, O'Byrne KJ, Socinski MA, Mikhailov SM, Lesniewski-Kmak K, Smakal M, et al. Phase III trial comparing paclitaxel poliglumex (CT-2103, PPX) in combination with carboplatin versus standard paclitaxel and carboplatin in the treatment of PS 2 patients with chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2008;3:623-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18520802>

1162 Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, Ribeiro Rde A, Beato CA, do Nascimento YN, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol*. 2013;31:2849-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775961>

1163 Lee SM, Khan I, Upadhyay S, Lewanski C, Falk S, Skales G, et al. First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:1161-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23078958>

1164 Morabito A, Gebbia V, Di Maio M, Cinieri S, Vigano MG, Bianco R, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine and cisplatin vs gemcitabine alone in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: the CAPPA-2 study. *Lung Cancer*. 2013;81:77-83. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643177>

1165 Morth C, Valachis A. Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature based meta-analysis of randomized studies. *Lung Cancer*. 2014;84:209-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24702946>

1166 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-383. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2024 [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

- 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 zu.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Trifft zu.

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
- **Update March 2024:** We have removed the following systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer after the withdrawal of the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib:
 - EGFRex 20 insertion positive, PD-L1 less than 50%, for both squamous and non-squamous non-small-cell lung cancer
 - EGFRex 20 insertion positive, PD-L1 50% or higher, for both squamous and non-squamous non-small-cell lung cancer.

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

- 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.
- Folglich wurden die relevanten Empfehlungen wurden aus dem folgenden, in der Leitlinie verlinkten Dokument entnommen: Systemic anti-cancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer: accessible summary (8 March 2024)
- Relevante Empfehlungen wurden aus verknüpften Technology Appraisals in die Evidenzsynopse extrahiert

Empfehlungen

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

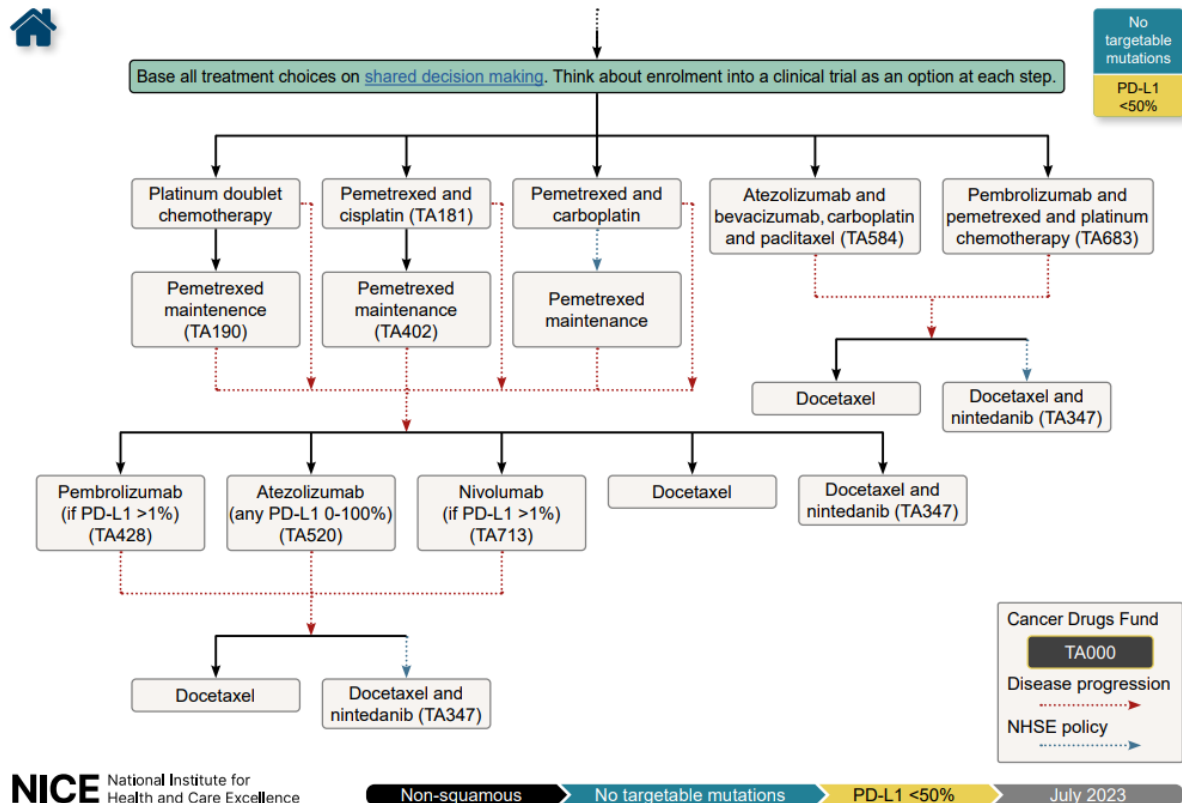
Non-squamous non-small-cell lung cancer

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
 - [1.1 Pemetrexed in combination with cisplatin is recommended as an option for the first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) only if the histology of the tumour has been confirmed as adenocarcinoma or large-cell carcinoma.
 - 1.2 People who are currently being treated with pemetrexed for NSCLC but who do not meet the criteria in 1.1 should have the option to continue their therapy until they and their clinicians consider it appropriate to stop.]
- pemetrexed and carboplatin or
- the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab and bevacizumab, carboplatin and paclitaxel or
 - [1.1 Atezolizumab plus bevacizumab, carboplatin and paclitaxel is recommended as an option for treating metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) in adults: who have not had treatment for their metastatic NSCLC before and whose PD-L1 tumour proportion score is between 0% and 49% or when targeted therapy for epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive or anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive NSCLC has failed. It is recommended only if: atezolizumab and bevacizumab are stopped at 2 years of uninterrupted treatment, or earlier if there is loss of clinical benefit (for atezolizumab) or if the disease progresses (for bevacizumab) and the company provides atezolizumab and bevacizumab according to the commercial arrangements.
 - 1.2 This recommendation is not intended to affect treatment with atezolizumab plus bevacizumab, carboplatin and paclitaxel that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside this recommendation may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.]
- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab and pemetrexed and platinum chemotherapy.

[Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy is recommended as an option for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) in adults whose tumours have no epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive or anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive mutations. This is only if: it is stopped at 2 years of uninterrupted treatment, or earlier if the disease progresses and the company provides pembrolizumab according to the commercial arrangement. [...]]



NICE National Institute for Health and Care Excellence

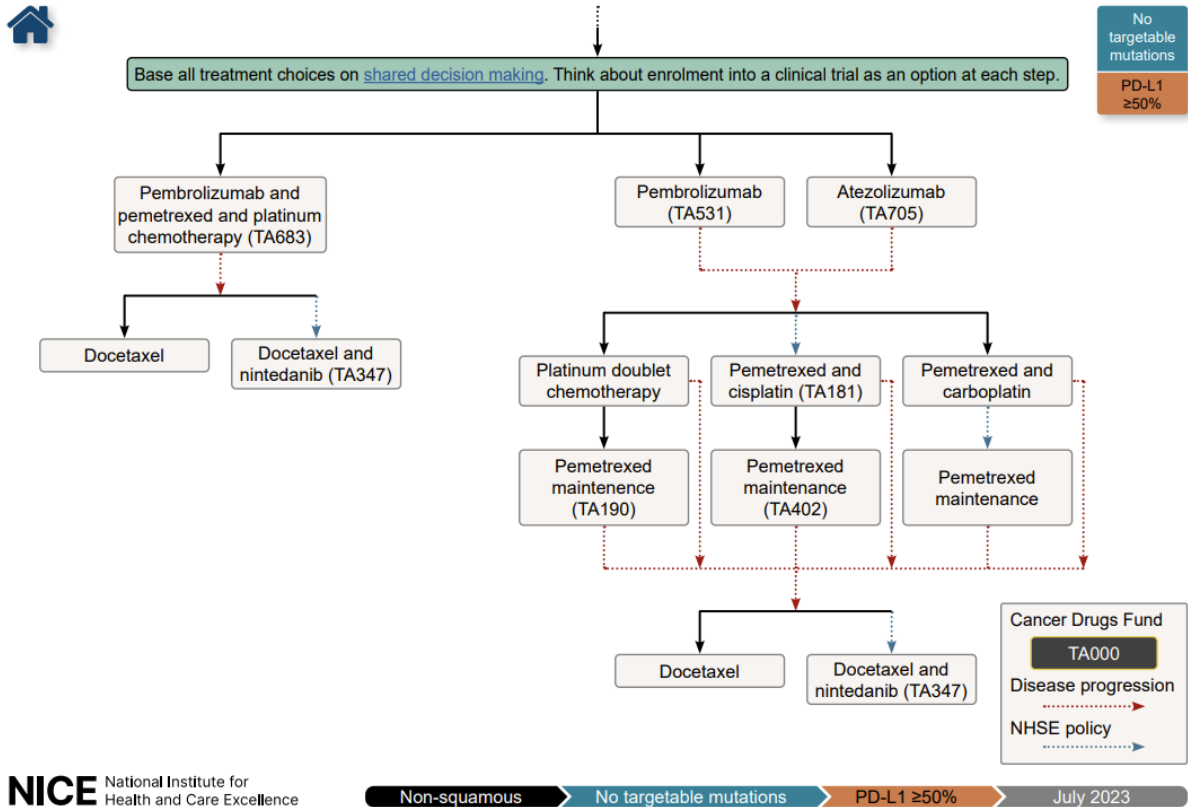
Non-squamous No targetable mutations PD-L1 <50% July 2023

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 [Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy is recommended as an option for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) in adults whose tumours have no epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive or anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive mutations. This is only if: it is stopped at 2 years of uninterrupted treatment, or earlier if the disease progresses and the company provides pembrolizumab according to the commercial arrangement.] or
- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab [Pembrolizumab is recommended as an option for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 (with at least a 50% tumour proportion score) and have no epidermal growth factor receptor- or anaplastic lymphoma kinase-positive mutations, only if: pembrolizumab is stopped at 2 years of uninterrupted treatment or earlier in the event of disease progression and the company provides pembrolizumab according to the commercial access agreement.] or
- the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab [Atezolizumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for untreated metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) in adults if: their tumours have PD-L1 expression on

at least 50% of tumour cells or 10% of tumour-infiltrating immune cells, their tumours do not have epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK) mutations and, the company provides atezolizumab according to the commercial arrangement.).[...]]



Alberta Health Services, 2024 [1].

Advanced non-small cell lung cancer: driver mutation negative

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Trifft teilweise zu (Hinweis: Einbezug einer PV unklar).
- 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 (Hinweis: A formal review of the guideline will be conducted in 2028. If critical new evidence is brought forward before that time, however, the guideline working group members will revise and update the document accordingly.).

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

Treatment

For patients with a newly diagnosed, metastatic NSCLC without an oncogenic driver, the treatment strategy should take into consideration the tumour histology, tumour genotype, PD-L1 expression, patient performance status (PS), co-morbidities, and the patient's preferences.^{8, 9} The type of systemic therapy used for the treatment of patients with advanced NSCLC has been evaluated extensively in randomized controlled trials (RCTs), clinical trials, and meta-analyses. The use of pembrolizumab monotherapy has become the standard treatment for patients with NSCLC and high PD-L1 expression.¹² For patients with PD-L1 expression <50%, combination chemo-immunotherapy may be considered. The KEYNOTE-189 trial¹³ showed that pembrolizumab in combination with chemotherapy in

first-line treatment of patients with metastatic non-squamous NSCLC significantly prolonged overall survival (OS) (22.0 months, 95% CI 19.5-24) and progression-free survival (PFS) (8.8 months, 95% CI, 7.6-9.2) compared with chemotherapy. The KEYNOTE-407 trial¹⁴ demonstrated the efficacy of combination chemo-immunotherapy in previously untreated squamous cell NSCLC patients. The study reported an improved OS (15.9 months versus 11.3 months; HR for death=0.64, 95% CI 0.49-0.85; p<0.001) and PFS (6.4 months versus 4.8 months; HR for disease progression or death=0.56, 95% CI 0.45-0.70; p<0.001) with pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy.

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

5. Systemic therapy should be considered for patients with stage IV NSCLC with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS of 0-2.

6. Patients with unresectable stage III NSCLC who are not candidates for radical radiation should be treated as stage IV NSCLC.

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.

11. Duration of treatment depends on tolerability and clinical efficacy. Platinum chemotherapy is typically stopped after 4-6 cycles. Maintenance pemetrexed should be offered to patients who are fit enough to continue chemotherapy after the initial 4-6 cycles. In Alberta, duration of immunotherapy is 2 years including time on chemotherapy/pembrolizumab.

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.

15. Duration of treatment depends on tolerability and clinical efficacy. Platinum chemotherapy is typically stopped after 4-6 cycles. Maintenance pemetrexed should be offered to patients who are fit enough to continue chemotherapy after the initial 4-6 cycles. In Alberta, duration of immunotherapy is 2 years.

Referenzen

8. Simone CB, Bradley J, Chen AB, Daly ME, Louie AV, Robinson CG, et al. ASTRO Radiation Therapy Summary of the ASCO Guideline on Management of Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Pract Radiat Oncol.* 2023;13(3):195-202.
9. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* Jul 01 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
12. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csősz T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol.* Mar 01 2019;37(7):537-546.
13. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* May 31 2018;378(22):2078-2092.
14. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* Nov 22 2018;379(21):2040-2051
15. Pérol M, Felip E, Dafni U, Polito L, Pal N, Tsourtis Z, et al. Effectiveness of PD-(L)1 inhibitors alone or in combination with platinum-doublet chemotherapy in first-line (1L) non-squamous non-small-cell lung cancer (Nsq-NSCLC) with PD-L1-high expression using real-world data. *Ann Oncol.* May 2022;33(5):511-521.
16. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* Feb 2021;22(2):198-211.

Non-squamous	
First line management	PD-L1 $\geq$ 50%: • Pembrolizumab monotherapy or can consider carboplatin, pemetrexed and pembrolizumab. • Can consider nivolumab/ipilimumab in select patients. PD-L1 < 50%: • Carboplatin, pemetrexed and pembrolizumab. • Can consider nivolumab/ipilimumab in select patients.
Second line management	Docetaxel, vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, or pemetrexed
Third line management	Docetaxel or erlotinib depending on treatments received in the earlier lines.
Squamous	
First line management	PD-L1 $\geq$ 50%: • Pembrolizumab monotherapy or can consider platinum-doublet chemotherapy with either platinum/docetaxel or platinum/gemcitabine. • Can consider nivolumab/ipilimumab in select patients. PD-L1 < 50%: • Platinum-doublet chemotherapy with either platinum/docetaxel or platinum/gemcitabine. Can consider nivolumab/ipilimumab in select patients.
Second line management	Docetaxel

Abbildung: Summary of treatment options for metastatic NSCLC without actionable alterations.

Owen DH et al., 2025 [6].

Society of Clinical Oncology (ASCO)

Therapy for Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2025.1

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Aktuelles Update 2025.1 (Vorgängerversion: 28. Februar 2024, 2024.3, Erstveröffentlichung der Leitlinie: 2022)

- 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 (Hinweis: Die Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig. Die zugehörige Evidenz wird im Rahmen eines Literaturreviews dargestellt. Der Hintergrund zu nicht geänderten Empfehlungen ist den Vorgängerleitlinien zu entnehmen.).
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- Based on routine literature searches (up to March 10, 2025), this version of the stage IV NSCLC without driver alterations living guidelines reviews new evidence to assess whether recommendations are up to date.

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

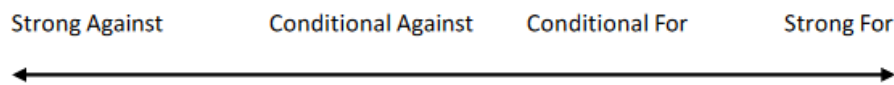


Table 2. Definitions for Strength of Recommendation

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.

Sonstige methodische Hinweise

- Hinweis: Da es sich um eine Living Guideline handelt werden nur Teile der Leitlinie in regelmäßigen Abständen überarbeitet. Entsprechend werden nur Hintergrundinformationen zu sich ändernden Empfehlungen bereitgestellt. Hintergrundtexte zu unveränderten Empfehlungen sind den bisherigen Leitlinienversionen zu entnehmen.
- The guideline Expert Panel (Appendix Table A2) reviewed new evidence from three studies that met the systematic review inclusion criteria (Appendix Tables A3-A6) and drafted and approved the updated recommendations. Evidence supporting unchanged recommendations is reviewed in previous publications of this guideline.
- This is the fourth update of the full comprehensive update of the clinical practice living guideline on systemic therapy for patients with stage IV NSCLC without driver alterations that was published February 28, 2024. This update includes updated evidence review on some of the first and second-line treatment options for patients with good performance status, any histology and any PD-L1 expression.

Empfehlungen

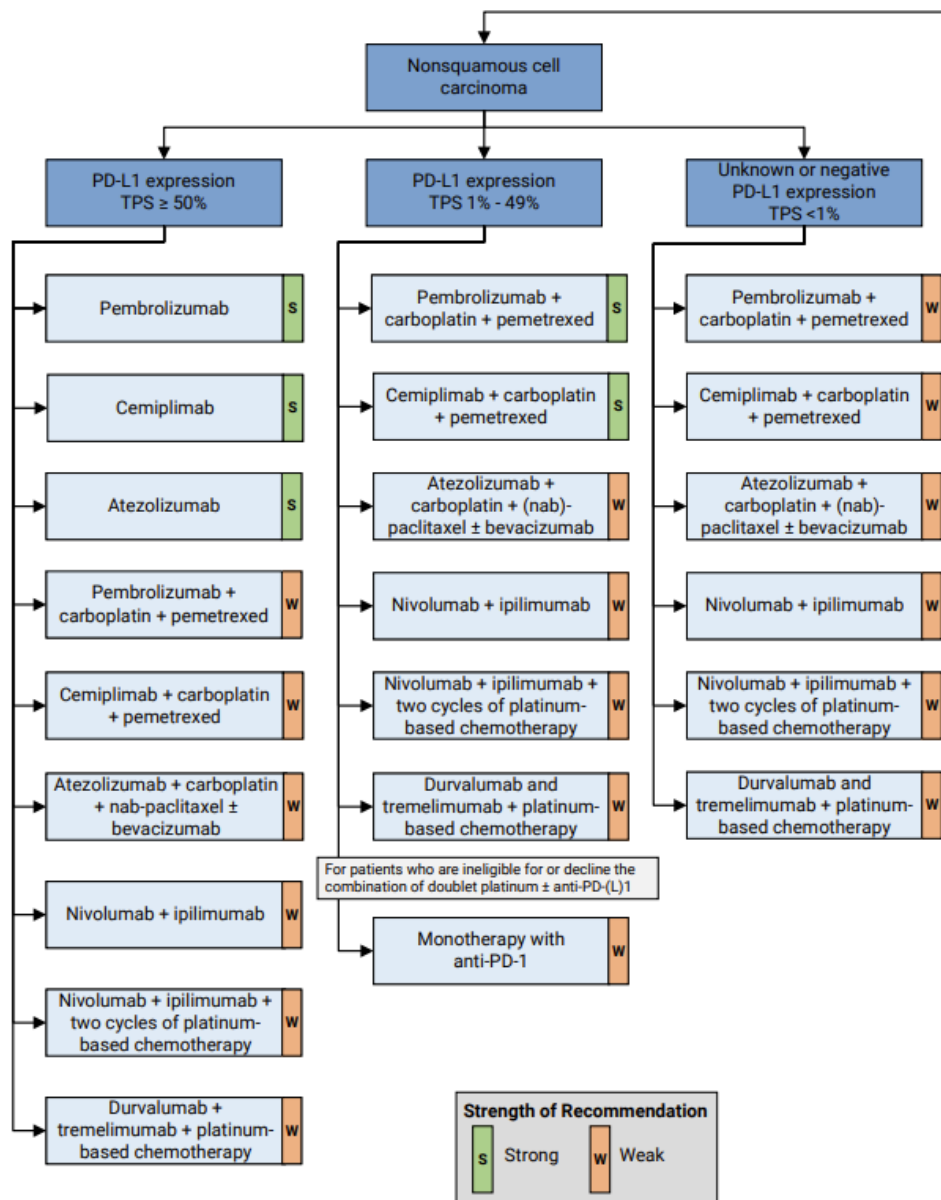


Abbildung: First-line treatment options for patients with stage IV non-squamous NSCLC without targetable driver alterations. Notes. For recommendations with multiple treatment options of the same evidence quality and strength of recommendation, the decision of which agent to offer should be tailored based on discussion of efficacy and toxicity with each patient. Abbreviations. nab, nanoparticle albumin-bound; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PD-(L)1, programmed death-ligand 1 or programmed cell death protein 1; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, program death ligand 1; PS, performance status; TPS, tumor proportion score.

First-line treatment options for patients with good PS and the following biomarkers

Non- squamous cell carcinoma

PD-L1 Expression TPS $\geq 50\%$

1.1. Clinicians should offer single-agent pembrolizumab or cemiplimab or atezolizumab (Evidence quality: high, Strength of recommendation: strong)

1.2. Clinicians may offer pembrolizumab + carboplatin + pemetrexed or cemiplimab + carboplatin + pemetrexed (Evidence quality: moderate, Strength of recommendation: weak)

1.3. Clinicians may offer atezolizumab + carboplatin + nab--paclitaxel with or without bevacizumab (in the absence of contraindications to bevacizumab) (Evidence quality: moderate, Strength of recommendation: weak)

1.4. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab (Evidence quality: moderate, Strength of recommendation: weak)

1.5. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy (Evidence quality: moderate, Strength of recommendation: weak)

1.6. Clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy (Evidence quality: moderate, Strength of recommendation: weak)

PD-L1 expression, TPS 1%-49%

1.7. Clinicians should offer pembrolizumab + carboplatin + pemetrexed or cemiplimab + carboplatin + pemetrexed (Evidence quality: moderate, Strength of recommendation: strong)

1.8. Clinicians may offer atezolizumab + carboplatin + (nab)-paclitaxel ± bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab (Evidence quality: moderate, Strength of recommendation: weak)

1.9. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab (Evidence quality: moderate, Strength of recommendation: weak)

2.0. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy (Evidence quality: moderate, Strength of recommendation: weak)

2.1. Clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy (Evidence quality: moderate, Strength of recommendation: weak)

2.2. For patients who are ineligible for or decline the combination of doublet platinum ± anti-PD-(L)1, clinicians may offer monotherapy with anti-PD-1 (Evidence quality: moderate, Strength of recommendation: weak)

Unknown or negative PD-L1 expression, TPS <1%

2.3. Clinicians may offer pembrolizumab + carboplatin + pemetrexed or cemiplimab + carboplatin + pemetrexed (Evidence quality: moderate, Strength of recommendation: weak)

2.4. Clinicians may offer atezolizumab + carboplatin + (nab)-paclitaxel ± bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab (Evidence quality: moderate, Strength of recommendation: weak)

2.5. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab (Evidence quality: moderate, Strength of recommendation: weak)

2.6. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy (Evidence quality: moderate, Strength of recommendation: weak)

2.7. Clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy (Evidence quality: moderate, Strength of recommendation: weak)

Evidence Review zu First-Line Treatment Options for Patients With Good Performance Status, Any Histology, and Any PD-L1 Expression (Recommendations 1.5, 2.0, 2.6, 3.4, 3.8, 4.3)

NIPPON, JCOG2007,¹⁵ is a randomized, open-label phase III study conducted in 48 centers across Japan. Patients with stage III or IV NSCLC not amenable to curative-intent therapy, Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) 0-1, whose tumors did not harbor any actionable mutations were randomly assigned in 1:1 fashion to receive platinum-doublet chemotherapy plus pembrolizumab or plus ipilimumab and nivolumab. Tumor PD-L1 positivity was not required. In the pembrolizumab group, patients received histology-specific carboplatin-doublet chemotherapy and pembrolizumab for four cycles followed by pembrolizumab maintenance; pemetrexed was also continued in the nonsquamous histology. Patients in the nivolumab-ipilimumab group received nivolumab (360 mg once on day 1 of each 3-week cycle), ipilimumab (1 mg/kg once on day 1 of each 6-week cycle), and histology-specific carboplatin-doublet for two cycles followed by nivolumab-ipilimumab maintenance. Maintenance therapy in both arms was up to 2 years. Two hundred ninety-five patients were enrolled; 147 in the pembrolizumab group and 148 in the nivolumab-ipilimumab group. After a median follow-up of 15.3 months, there was no statistically

significant difference in median overall survival (OS; 20.5 months in the pembrolizumab group v 23.7 months in the nivolumab-ipilimumab group; $P = .46$). The median progression-free survival (PFS) was 7.4 months in the pembrolizumab group versus 6.0 months in the nivolumab-ipilimumab group; the objective response rate was 65% versus 55%, respectively. Forty-one percent of patients in the pembrolizumab group versus 60% in the nivolumab-ipilimumab group had a nonhematologic grade ≥ 3 adverse events (AEs). Febrile neutropenia, maculopapular rash, adrenal insufficiency, and hyponatremia occurred with more than 5% frequency in the nivolumab-ipilimumab group compared to the pembrolizumab group. Finally, patients in the pembrolizumab group tended to have higher quality-of-life scores. This study is the first study to compare the CHECKMATE 9LA regimen against the KEYNOTE 189/KEYNOTE 407 regimens. While chemotherapy plus nivolumab-ipilimumab led to a numerically higher OS compared to chemotherapy plus pembrolizumab, the difference was not statistically significant. Additionally, a high number of treatment-related deaths occurred in the nivolumab-ipilimumab treated patients ($n = 11/148$, 7% v $n = 3/144$, 2% in the pembrolizumab-treated patients), and patient accrual was terminated early. Of note, treatment-related deaths were reported to occur in 2% of patients in CHECKMATE-9LA which was similar to the chemotherapy control arm.¹⁷ Chemotherapy plus nivolumab-ipilimumab was associated with numerically shorter PFS and quality-of-life scores, and an increased rate of high-grade AEs. At time of publication, subgroup analysis did not reveal any specific population that benefited from combination nivolumab-ipilimumab compared to pembrolizumab including in patients with squamous histology (hazard ratio, [HR] 1.02 [95% CI, 0.47 to 2.21]) or patients with PD-L1-negative tumors (HR, 1.44 [95% CI, 0.82 to 2.50]). The high rate of treatment-related deaths in the nivolumab-ipilimumab-chemotherapy treated patients with good PS and organ function raises concern for optimal patient selection for this regimen in a broader cohort of patients, although OS data are not fully mature, and the study power is limited by early termination.

HARMONI-2.

This a randomized, double-blind, phase III study conducted in China of the anti-PD-1 and vascular endothelial growth factor (VEGF) bispecific antibody, ivonescimab compared to pembrolizumab in patients with PD-L1-positive ($>1\%$), EGFR or ALK-negative metastatic or advanced NSCLC.¹⁶ The study included 398 patients randomly assigned to ivonescimab ($n = 198$ patients) or pembrolizumab ($n = 200$), with a primary endpoint of PFS in intention-to-treat (ITT) population assessed by independent review committee (IRC). Block randomization was utilized for 1:1 ratio with stratification factors including disease stage (stage IIIB-C v IV), histology, and PD-L1 tumor proportion score ($\geq 50\%$ v 1%-49%). Baseline demographics were relatively balanced between arms although the pembrolizumab arm had slightly more patients aged 65 or over (58% v 51%). The primary endpoint of study was reached with a median PFS of 11.1 months (95% CI, 7.3 to not estimable) with ivonescimab versus 5.8 months (95% CI, 5.0 to 8.2) with pembrolizumab (HR, 0.51 [95% CI, 0.38 to 0.69]; one-sided $P < .0001$) as assessed by IRC. PFS benefit was seen for ivonescimab across most subgroups including by histology and PD-L1 expression. Grade 3 or higher treatment-related AEs were higher in patients treated with ivonescimab (29%) compared to pembrolizumab (16%) including anticipated VEGF inhibition-related AEs, though rates of immune-related AEs (irAEs) were similar (30% v 28%) overall, with numerically lower rates of serious irAEs for ivonescimab (6% v 11%). Although these data are promising, limitations considered include the lack of data from a global cohort; whether PFS benefit will translate to an OS benefit and whether this will outweigh increased toxicity from the regimen, and the shorter than expected PFS for pembrolizumab treated patients including both PD-L1 high (compared to KEYNOTE-024), and PD-L1 positive (compared to KEYNOTE-042) cohorts.^{18,19} In light of these limitations, the use of ivonescimab is not recommended currently, but will be re-evaluated when new data are published.

Referenzen

- 15 Shiraishi Y, Nomura S, Sugawara S, et al: Comparison of platinum combination chemotherapy plus pembrolizumab versus platinum combination chemotherapy plus nivolumab-ipilimumab for treatment-naive advanced non-small-cell lung cancer in Japan (JCOG2007): An open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 12:877-887, 2024
- 16 Xiong A, Wang L, Chen J, et al: Ivonescimab versus pembrolizumab for PD-L1-positive non-small cell lung cancer (HARMONI-2): A randomised, double-blind, phase 3 study in China. *Lancet* 405:839-849, 2025
- 17 Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al: First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): An international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:198-211, 2021
- 18 Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al: Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): A randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 393:1819-1830, 2019

19 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 375:1823-1833, 2016

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, in Cochrane Reviews
7	#5 with Cochrane Library publication date from Feb 2023 to present, in Cochrane Reviews

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 metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR 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 12.08.2025

- 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 [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2024. [Zugriff: 12.08.2025]. (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. **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: 11.08.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_4.0.pdf.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langvers. 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 11.08.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf.
4. **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.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. Last updated 08.03.2024. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 11.08.2025]. (NICE guideline ; 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573>.
6. **Owen DH, Halmos B, Puri S, Qin A, Ismaila N, Abu Rous F, et al.** Therapy for stage IV non-small cell lung cancer without driver alterations: ASCO living guideline, vers. 2025.1. J Clin Oncol 2025;JCO2501062.

-
- [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