

**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-218 Serplulimab

Stand: Oktober 2025

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

Serplulimab

[fortgeschrittenes oder metastasierendes, 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 (Beschluss vom 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 metastasierendes, 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 Nanopartikel-Albumin-Paclitaxel ist indiziert für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepitheliales nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom sqNSCLC.

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.

Etoposid
L01CB01

Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Erwachsenen.

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

Serplulimab

[fortgeschrittenes oder metastasierendes, plattenepitheliales NSCLC, Erstlinie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

generisch	
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.
Vindesin L01CA03 Eldesine	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).

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

Serplulimab

[fortgeschrittenes oder metastasierendes, plattenepitheliales NSCLC, Erstlinie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

generisch	
Antikörper:	
Atezolizumab L01FF05 Tecentriq	Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben.
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 ≥ 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. 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.

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

Serplulimab

[fortgeschrittenes oder metastasierendes, plattenepitheliales NSCLC, Erstlinie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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] $\geq 50\%$) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.
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 Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms 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: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-218 (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.....	39
Referenzen	42

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 plattenepithelialem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (sqNSCLC)

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:

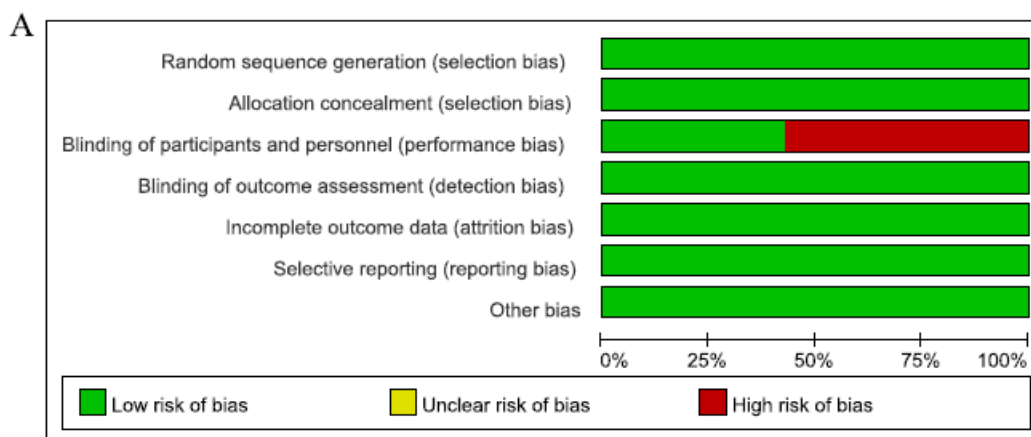
Table 1 Basic characteristics of included studies

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



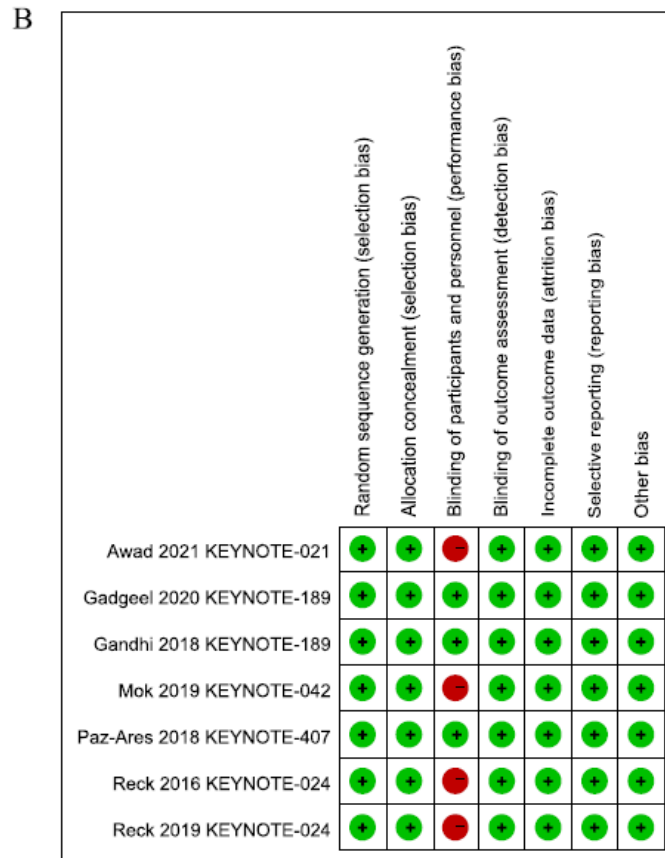


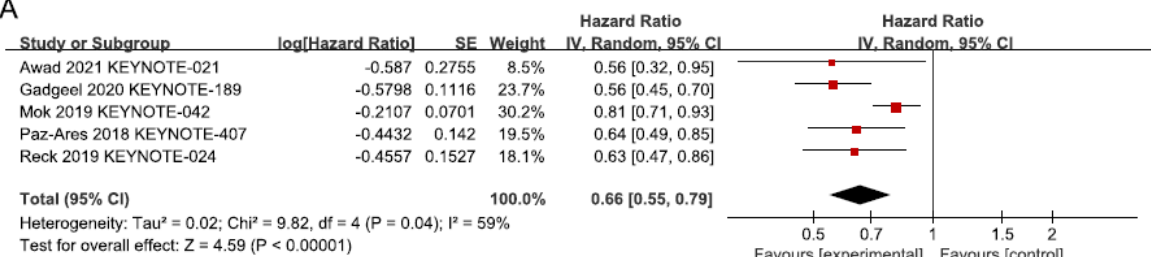
Fig. 2 Assessment of bias risk, **A** risk of bias graph, **B** risk of bias summary

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

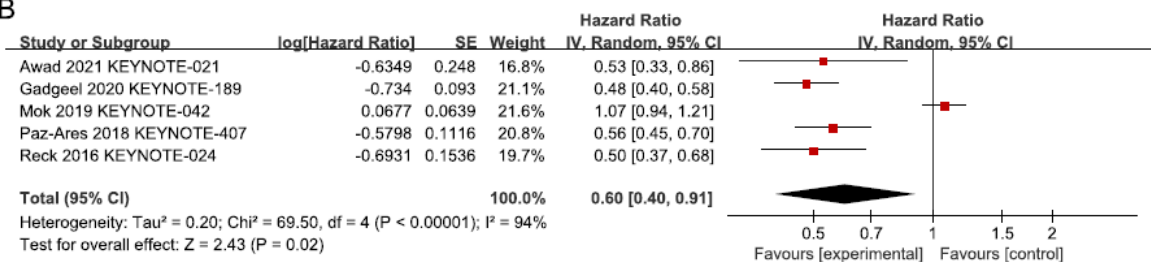


Fig. 3 Forest plots of HRs comparing **A** OS and **B** PFS between pembrolizumab-based therapy and chemotherapy

Subgroups:

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

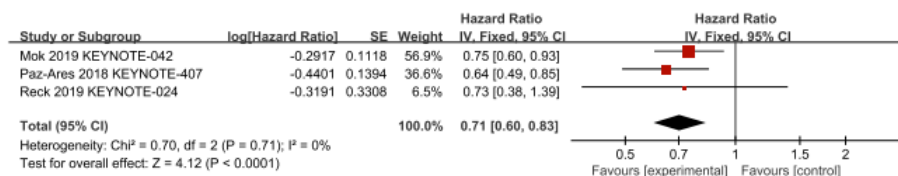
Population	Subgroup	No. of studies	Test of association			Test of heterogeneity	
			HR	CI 95%	p value	I ²	p value
Aged < 65 years	Total	4	0.59	0.42–0.82	0.002	74%	0.009
	monotherapy	2	0.78	0.65–0.93	0.005	24%	0.25
	combination therapy	2	0.47	0.36–0.61	<0.00001	0%	0.51
Aged ≥ 65 years	Total	3	0.68	0.54–0.85	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
	combination therapy	2	0.74	0.65–0.83	<0.00001	21%	0.28
Male	Total	2	0.68	0.46–1.00	0.05	71%	0.06
	monotherapy	2	0.70	0.56–0.88	0.002	0%	0.95
	combination therapy	2	0.57	0.31–1.06	0.08	87%	<0.0001
Female	Total	4	0.90	0.71–1.15	0.41	0%	0.83
	monotherapy	2	0.37	0.23–0.46	<0.00001	0%	0.34
	combination therapy	2	0.71	0.60–0.83	<0.0001	0%	0.71
Squamous	Total	3	0.74	0.61–0.92	0.005	0%	0.94
	monotherapy	1	0.64	0.49–0.85	0.002		
	combination therapy	2	0.68	0.52–0.87	0.002	70%	0.02
Non-squamous	Total	4	0.73	0.50–1.07	0.10	73%	0.05
	monotherapy	2	0.59	0.48–0.72	<0.00001	0%	0.36
	combination therapy	2	0.67	0.54–0.83	0.0002	38%	0.18
PS 0	Total	4	0.78	0.61–1.01	0.06	0%	0.97
	monotherapy	2	0.48	0.33–0.69	0.0001	0%	0.63
	combination therapy	2	0.66	0.52–0.83	0.0005	66%	0.03
PS 1	Total	2	0.71	0.48–1.04	0.08	73%	0.05
	monotherapy	2	0.59	0.47–0.74	<0.00001	0%	0.36
	combination therapy	2	0.65	0.52–0.82	0.0003	51%	0.13
Active or previous smoker	Total	2	0.72	0.59–0.88	0.002	24%	0.25
	monotherapy	1	0.54	0.41–0.71	<0.0001		
	combination therapy	1	0.57	0.18–1.80	0.34	80%	0.007
Never smoker	Total	2	1.00	0.73–1.36	0.99	0%	0.92
	monotherapy	1	0.23	0.10–0.54	0.0007		
	combination therapy	1	0.44	0.27–0.70	0.0006	0%	0.40
With brain metastasis	Total	1	0.73	0.20–2.62	0.63		
	monotherapy	1	0.41	0.24–0.67	0.0005		
	combination therapy	1	0.60	0.50–0.73	<0.00001	0%	0.70
Without brain metastasis	Total	1	0.64	0.46–0.88	0.006		
	monotherapy	1	0.59	0.46–0.75	<0.0001		
	combination therapy	1	0.55	0.41–0.73	<0.0001	0%	0.58
PD-L1 tumor proportion score < 1%	Total	2	0.55	0.41–0.73	<0.0001	0%	0.58
	monotherapy	2	0.71	0.58–0.87	0.001	53%	0.12
	combination therapy	1	0.81	0.71–0.93	0.003		
PD-L1 tumor proportion score ≥ 1%	Total	2	0.62	0.50–0.77	<0.0001	0%	0.78
	monotherapy	2	0.72	0.52–1.01	0.06	67%	0.05
	combination therapy	1	0.92	0.77–1.11	0.40		
PD-L1 tumor proportion score 1–49%	Total	3	0.60	0.44–0.81	0.0007	0%	0.77
	monotherapy	2					
	combination therapy	2					

Table 2 (continued)

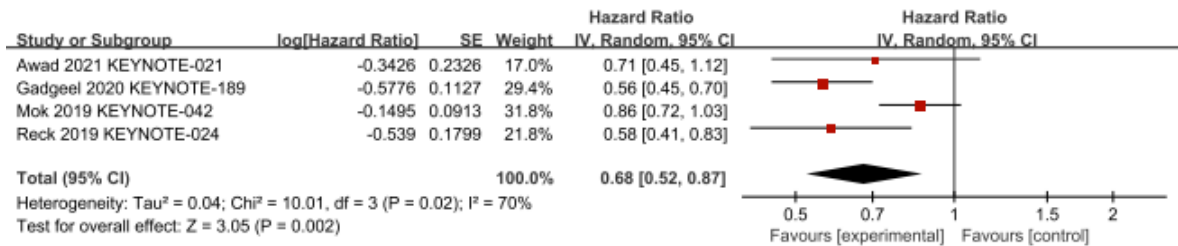
Population	Subgroup	No. of studies	Test of association			Test of heterogeneity	
			HR	CI 95%	p value	I ²	p value
PD-L1 tumor proportion score ≥ 50%	Total	4	0.66	0.56–0.76	<0.00001	0%	0.90
	monotherapy	2	0.67	0.57–0.80	<0.00001	0%	0.66
	combination therapy	2	0.60	0.44–0.84	0.002	0%	0.81

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

8.6.2. Systemtherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

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

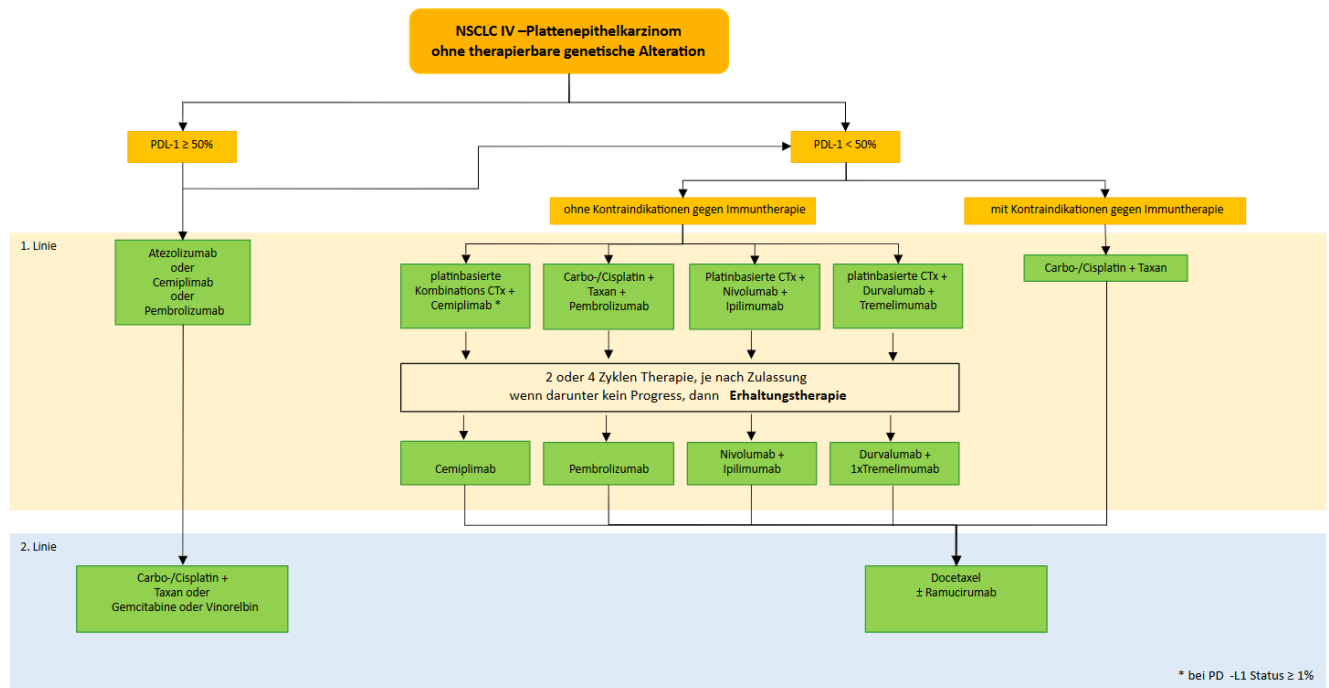


Abbildung 20: Flowchart NSCLC IV Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare Treibermutationen



8.83	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im UICC Stadium IV sowie ECOG 0-1, welche keine therapierbaren Mutationen und keine Kontraindikation gegenüber Checkpoint-Inhibitoren aufweisen, soll, unabhängig vom PD-L1 Status, in der Erstlinientherapie eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden: • Carboplatin + Paclitaxel oder NabPaclitaxel + Pembrolizumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab • platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab + Ipilimumab über 2 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab + Ipilimumab über 2 Jahre. • platinbasierte Chemotherapie + Durvalumab + Tremelimumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab alle 4 Wochen und einer 5. Dosis Tremelimumab; zusammen mit der 6. Dosis Durvalumab • platinbasierte Chemotherapie + Cemiplimab (bei PD-L1 Status $\geq 1\%$), alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von Cemiplimab alle 3 Wochen	
Level of Evidence 1b	[1030] , [1031] , [881] , [1032] , [1033] , [1034] , [1035] , [1036] , [1037]	
	Starker Konsens	

8.84	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei NSCLC-Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, soll eine Monotherapie mit • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), • 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 1b	[1030] , [1032] , [1034] , [1033] , [1035]	
	Starker Konsens	

8.85	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	
8.86	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	
8.87	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Die Gesamtdauer der Chemo-Immuntherapie 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	
8.88	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	<u>Patienten mit NSCLC Stadium IV mit besonderen Risikofaktoren für eine Immuntherapie</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.	
	Starker Konsens	

8.89	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im UICC Stadium IV sowie ECOG 0-1, welche keine therapierbaren Mutationen aufweisen und für eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren nicht geeignet sind, sollen 4-6 Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie angeboten werden. Folgende Schemata werden empfohlen: • Carboplatin + nab-Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Vinorelbine, • Cisplatin/Carboplatin + Docetaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabin.	
Level of Evidence 1a	[1044] , [871] , [1045] , [1046] , [1047] , [1048] , [1049] , [1050] , [1051] , [1052]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Therapie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1-Expression ≥ 50 % sowie ECOG 0-1

In einer Phase-III-Studie (KEYNOTE-024 [Reck, M et al. 2019]) mit 305 unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wurde platinbasierte Standardchemotherapie (investigator's choice) mit Pembrolizumab Monotherapie (200 mg 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. Ein Crossover vom Chemotherapiearm zu 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 Monate, KI 4,2-6,2). Die Hazard Ratio für Progression betrug 0,5 (95 % KI 0,37-0,68, $p < 0,001$). Das Überleben nach 6 Monaten betrug 80,2 % in der Pembrolizumab-Gruppe vs. 72,4 % in der Chemotherapie-Gruppe (HR 0,6, 95 % KI 0,41-0,89, $p = 0,005$). Überlebensdaten nach einer medianen Beobachtungszeit von 25,2 Monaten zeigten eine mediane Überlebenszeit von 30,0 Monaten in der Pembrolizumab-Gruppe und 14,2 Monaten in der Chemotherapie-Gruppe (HR 0,63; 95 % CI 0,47 -0,86). 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 (adverse events grade 3,4,5; Pembrolizumab 26,6 % vs. Chemotherapie 53,3 %). Neue Signale bezüglich der Art der Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Überlegenheit des Pembrolizumab war in allen Subgruppen gegeben (Histologie, Alter, Ethnizität u. a.). Eine Lebensqualitätsanalyse erfasste 299 der 305 in der KEYNOTE-024-Studie untersuchten Patienten. Eine Verschlechterung der Lebensqualität trat unter Pembrolizumab seltener auf und die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war unter Pembrolizumab länger als unter Chemotherapie. In der Pembrolizumab-Gruppe, nicht aber in der Chemotherapie-Gruppe wurde eine Verbesserung der Lebensqualität nach 15 Wochen berichtet. Nach Versagen der Erstlinientherapie mit Pembrolizumab wird den Patienten als Zweitlinientherapie vorzugsweise eine Kombination aus Zytostatika angeboten – entsprechend einer „Erstlinien-Kombinationstherapie“.

In einer Phase-III-Studie (Impower 110, [1033]) wurden 572 Patienten mit unbehandeltem, fortgeschrittenem NSCLC zu einer Monotherapie mit Atezolizumab (1200mg i.v. alle 3 Wochen) oder Platin-basierter Chemotherapie (4 oder 6 Zyklen) mit Cisplatin (75mg/m²) bzw. Carboplatin AUC 5 in Kombination mit Gemcitabine (1250mg/m² bei Kombination mit Cisplatin, 1000mg/m² bei Kombination mit Carboplatin) bei einer Plattenepithelhistologie oder Cisplatin (75mg/m²) bzw. Carboplatin AUC 6 in Kombination mit Pemetrexed (500mg/m²) bei einer nicht-plattenepithelen Histologie randomisiert.

Der Primärendpunkt war Gesamtüberleben bei Patienten mit hoher PD-L1 Expression (50% der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) und EGFR- sowie ALK-Wildtyp. Gesamtüberleben war signifikant länger in der Subgruppe mit hoher PD-L1 Expression und EGFR/ALK-Wildtyp (20.2 Monate) verglichen mit Chemotherapie (13.1 Monate) (HR, 0.59; 95% confidence interval [CI], 0.40 to 0.89; P=0.01).

Eine randomisierte Phase III Studie (EMPOWER-Lung 1 [1022]) untersuchte den PD-1 Inhibitor Cemiplimab, vs. Platin-basierte Chemotherapie bei Patienten mit NSCLC. Nieraucher wurden ausgeschlossen. Cross-over war erlaubt und erfolgte bei 74% der Patienten. Bei der finalen Auswertung nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit [1053] zeigten 565 von 712 eingeschlossenen Patienten eine Tumor PD-L1 Expression von mindestens 50% (22C3 Assay). Eine geplante Analyse dieser Subgruppe zeigte einen Vorteil für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie im OS (OS Cemiplimab 26,1Monate (95% CI 22,1-31,9); Chemotherapie 13,3 Monate (95% CI 10,5-16,2); hazard ratio HR 0,585 (95% CI 0,48-0,72), p<0,0001). Das mediane PFS betrug 8,1 Monate (95% CI 6,2-8,8) unter Cemiplimab gegenüber 5,3 Monate (95% CI 4,3-6,1) unter Chemotherapie (HR 0,500 (95% CI 0,41-0,61), p<0,0001). Eine Subgruppenauswertung mit 245 Patienten mit plattenepithelialem NSCLC und PD-L1 Expression von mindestens 50% [1054] ergab ein medianes OS unter Cemiplimab (n=123) von 22,7 Monaten (95% CI 17,3-31,5) gegenüber 13,5 Monaten (95% CI 10,0-16,2) unter Chemotherapie (n=122; HR 0,51 (95% CI 0,38-0,69)).

In einer Phase-III-Studie (CheckMate 026; [1055]) wurden 541 Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem NSCLC randomisiert zwischen platin-basierter Standardchemotherapie (Histologie-abhängig) und Nivolumab (3 mg/kg i. v. alle 2 Wochen) verglichen. 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 ist das PFS im zentralen Review in der Patientengruppe mit ≥ 5 % PD-L1 positiven Tumorzellen. Die Studie war negativ. Bei den 423 Patienten mit einer PD-L1 Expression ≥ 5 % zeigte sich ein medianes PFS von 4,2 Monate im Nivolumabarm vs. 5,9 Monate im Chemotherapiearm (HR 1,15; 95 % CI 0,91-1,45). Auch bezüglich Gesamtüberleben zeigte sich kein Unterschied: 14,4 in der Nivolumabgruppe vs. 13,2 Monate in der Chemotherapie-Gruppe (HR 1.02; 95 % CI 0,80-1.30). Eine gepoolte Analyse der KEYNOTE-001, -024 und -042 Studien [1056] untersuchte das Nutzen der Pembrolizumabmonotherapie bei älteren Patienten > 75 Jahre. 132 ältere Patienten mit einer PD-L1-Expression > 50 % wurden in der Analyse berücksichtigt. Die Erstlinientherapie mit Pembrolizumab führte zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich mit Chemotherapie. Dabei traten Nebenwirkungen unter der Pembrolizumabmonotherapie im Vergleich zu Chemotherapie seltener auf.

Die KEYNOTE 407 [1057] untersuchte die gleichzeitige Gabe von Chemotherapie (Carboplatin und Paclitaxel oder nabPaclitaxel) mit Pembrolizumab vs. Chemotherapie allein bei unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge unabhängig von der PD-L1 Expression. Eine Subgruppe der Patienten hatten PD-L1 Expression auf mehr als 50 % der Tumorzellen in der Biopsie. Alle untersuchten PD-L1-Subgruppen profitierten von der Kombinationstherapie im Vergleich zu Chemotherapie allein. Der Vorteil war in der Subgruppe mit mehr als 50 % PD-L1 Expression besonders stark (HR 0,37; 95 % CI 0,24-0,58). Bisher gibt es keine Studie, die eine Monotherapie mit Pembrolizumab mit einer Chemotherapie/Pembrolizumab-Kombination vergleicht.

In die Checkmate9LA-Studie waren ebenfalls Patienten mit Plattenepithelkarzinom eingeschlossen worden. Hier wurden in einem 2:1-Design 2 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie mit Nivolumab und Ipilimumab gegen Chemotherapie allein geprüft. Im experimentellen Arm wurden Nivolumab und Ipilimumab bis zum Progress oder Auftreten inakzeptabler Toxizität als Erhaltungstherapie verabreicht [1030]. Durch Hinzunahme der Immuncheckpointinhibitor-Kombination zeigte sich eine Verbesserung des Gesamtüberlebens für alle alle Histologien von 15,6 Monaten vs. 10,9 Monaten (HR 0,66) gegenüber der Standardchemotherapie.

Therapie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1-Expression < 50 % und ECOG 0-1.

In einer Phase-III-Studie (KEYNOTE-407) wurden 559 Patienten mit gutem ECOG-PS 0 oder 1 in einem 1:1-Design entweder mit einer Kombination von Paclitaxel bzw. Nab-Paclitaxel, Carboplatin und Pembrolizumab oder Chemotherapie allein, unabhängig von der PD-L1-Expression, behandelt. Nach einem medianen Follow-up von 7,8 Monaten zeigte sich eine signifikante Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von 15,9 vs. 11,3 Monaten {HR 0,64; p<0,001} durch die Hinzunahme von Pembrolizumab. Der Vorteil war unabhängig von dem Grad der PD-L1-Expression. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6,4 vs. 4,8 Monate {HR 0,56; p<0,001}. Unerwünschte

Nebenwirkungen der Grade 3 und höher traten in 69,8% bei Patienten in der Pembrolizumab-Gruppe und 68,2% im Vergleichsarm auf. Nebenwirkungsbedingte

Therapieabbrüche waren mit 13,3% vs. 6,4% häufiger im Pembrolizumab-Arm [1057]. In einer Analyse der Subgruppe mit einem PD-L1-Status von 1 bis 49 % betrug die HR für das progressionsfreie Überleben 0,8 und das Gesamtüberleben 0,74 zugunsten der Therapie mit Pembrolizumab [1031]. Im Rahmen der Pembrolizumab-Erhaltung nach 4 Zyklen Kombinationstherapie ist eine erhöhte immunassoziierte Toxizität zu berücksichtigen.

In der EMPOWER-Lung-3-Studie erhielten Patienten in einer 2:1-Randomisierung Cemiplimab und bis zu 4 Zyklen platinhaltige Kombinationschemotherapie oder Placebo und Chemotherapie, anschließend Cemiplimab aller 3 Wochen bzw. Placebo. Eingeschlossen waren auch 146 Patienten mit plattenepithelialer Histologie. Es konnte eine signifikante Verbesserung des Ansprechens (47,9 vs. 22,7%), progressionsfreien (8,3 vs. 5,5 Monate, HR 0,48) und Gesamtüberlebens (23,5 vs. 12,1 Monate, HR 0,51) gezeigt werden. Patienten mit plattenepithelialer Histologie und Nicht-Plattenepithelkarzinom profitierten gleichermaßen. Kein Vorteil im Gesamtüberleben ergab sich bei PD-L1-Negativität, weswegen eine Zulassung nur für Patienten mit mindestens 1% PDL1-exprimierenden Tumorzellen ausgesprochen wurde [1036].

Bei dem Therapiekonzept der Checkmate-9LA-Studie wurden 2 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie mit Nivolumab und Ipilimumab kombiniert. Anschließend erfolgt eine Erhaltungstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab bis zum Progress oder Auftreten inakzeptabler Toxizität [1030]. In einem 2:1-Studiendesign zeigte sich eine Verbesserung des Gesamtüberlebens von 15,6 Monaten vs. 10,9 Monaten (HR 0,66) durch Hinzunahme von Nivolumab und Ipilimumab gegenüber der Standardchemotherapie.

Die Ansprechraten waren in der Patientengruppe mit einer PD-L1-Expression zwischen 1 und 49 % sowohl mit der Dreifachkombination (Keynote 407) als auch mit dem Vierfach-Regime (Checkmate9LA) niedriger als bei der Gruppe der Patienten mit mehr als 50% PD-L1-exprimierenden Tumorzellen.

In der längerfristigen Beobachtung zeigte sich allerdings, dass insbesondere Patienten mit weniger als 1% PD-L1-exprimierender Tumorzellen von der doppelten Checkpointinhibition gegenüber Chemotherapie profitieren. Die immunassoziierte Toxizität war bei der Vierfachkombination, gefolgt von der Erhaltungstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab höher als bei der Therapie mit nur einem Checkpointinhibitor. Insbesondere kam es vermehrt zum Auftreten von endokrinologischen (vornehmlich Schilddrüse) und gastrointestinalen (Kolitis, Hepatitis) Nebenwirkungen kommen. Eine weitere Kombination zweier Checkpoint-Inhibitoren mit Chemotherapie wurde in der POSEIDON-Studie [1037] untersucht und führte 04/2023 zur Zulassung. Bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom wurden Platin/Gemcitabine oder Nab-Paclitaxel mit Durvalumab und Tremelimumab kombiniert. In der Subgruppe mit plattenepithelialer Histologie wurde (nach Ausschluss einer EGFR-Mutation und ALK-Fusion und entsprechend der Randomisierung) bei 124/128/122 Patienten die Kombination aus Chemo- und doppelter Immuntherapie, Chemotherapie und Durvalumab bzw. Chemotherapie allein verglichen. Subgruppenanalysen ergaben Hinweise auf ein besseres progressionsfreies Überleben, sofern die Chemotherapie Paclitaxel enthielt. Die Mehrheit der Patienten erhielt jedoch aufgrund der globalen Verteilung Gemcitabine. Vorteile im progressionsfreien Überleben (HR 0,77 95%KI 0,58-1,01) und Gesamtüberleben (HR 0,88 95%KI 0,68-1,16) waren deutlich geringer als in der Subgruppe mit nicht-plattenepithelialer Histologie (PFS HR 0,66 95%KI 0,52-0,84; OS HR 0,70 95%KI 0,56-0,87). Die 5 Jahres OS Daten bestätigten den Langzeit-Vorteil der 4-fach Kombination gegenüber der Chemotherapie (HR ITT 0,76, KI 0,64-0,89) Peters et al 2023.

Die Kombination aus doppelter Immuntherapie mit Chemotherapie führte zu einer deutlich höheren Abbruchquote von 15,5 % versus 9,9 % bei alleiniger Chemotherapie. Die Gruppe mit Durvalumab plus Chemotherapie wies Vorteile hinsichtlich des bestätigten Ansprechens (41,5 vs. 24,4%), progressionsfreiem Überleben (HR 0,68 95%KI 0,52-0,90) und Gesamtüberleben (HR 0,84 95%KI 0,64-1,10) gegenüber alleiniger Chemotherapie auf. Die Abbruchquote betrug 14,1%. Die Dreifachkombination kam aber nicht zur Zulassung.

Best Supportive Care (BSC) versus Kombinationschemotherapie und BSC

In die 1995 publizierte Metaanalyse eingeschlossen waren 11 Studien, darunter 8 mit einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie (778 Patienten). In den Studien mit cisplatinbasierter Kombination belegt die Metaanalyse eine signifikante, wenn auch absolut geringe Verbesserung der medianen Überlebenszeit im Vergleich zu BSC (HR 0,73; $p < 0,0001$; mediane Überlebensverlängerung 6 Wochen bzw. 10 %ige Verbesserung des Überlebens nach einem Jahr 5 % vs. 15 %) [629]. Dies zeigt auch

eine randomisierte Phase-III-Studie (725 Patienten) im Vergleich von 4 verschiedenen cisplatinbasierten Chemotherapieregimen gegenüber BSC (HR 0,77; $p=0,0006$, medianes Überleben 8 vs. 5,7 Mon.) [315], [626]. Zudem belegen zwei weitere kleinere Phase-III Studien einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie [627], [628]. In einer dieser Studien wurde die Lebensqualität bewertet; es zeigte sich eine Verbesserung unter cisplatinbasierter Kombinationschemotherapie, nicht aber unter BSC [627]. Für Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) kann somit die Evidenz für einen Überlebensvorteil einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie gegenüber BSC als sicher angesehen werden. Somit kann bei Patienten im Stadium IV eine Chemotherapie zur Verbesserung der Überlebenszeit, der Krankheitskontrolle und der Lebensqualität als Therapieoption angeboten werden.

Platinfreie versus platinhaltige Kombinationschemotherapie

Die Frage des Stellenwerts einer platinfreien Kombinationstherapie gegenüber einer platinhaltigen Kombinationstherapie wurde in einer Metaanalyse, die 37 Studien mit 7633 Patienten einschloss, untersucht [642]. Demgemäß ist die Behandlung der Wahl eine platinbasierte Kombinationstherapie. Bei Kontraindikationen gegen eine platinhaltige Chemotherapie kann eine platinfreie Drittgenerations-Zytostatika-Kombinationstherapie empfohlen werden.

Evidenz zu nab-Paclitaxel

Der Nutzen von nab-Paclitaxel (=nab = nanoparticle albumin bound) wurde in einer Phase-III-Studie bei 1052 Patienten mit Stadium IIIB und IV untersucht [1058], [1059]. Geprüft wurde eine Therapie mit nab-Paclitaxel 100mg /m² wöchentlich und Carboplatin AUC 6,0 alle 3 Wochen im Vergleich zu Paclitaxel 200mg/m² und Carboplatin AUC 6,0 alle 3 Wochen. Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrates. Die Studienpatienten waren stratifiziert nach Stadium IIIB vs. IV, Alter (unter oder über 70 Jahre), Geschlecht, Histologie (Plattenepithel- vs. Adeno karzinom vs. andere) und geographische Region (Nordamerika vs. Russland/Ukraine vs. Japan vs. Australien). Nab-Paclitaxel zeigte eine signifikant höhere Ansprechrates (ORR 33 vs. 25%, ORR Ratio 1,313, 95 % CI der Response Ratio 1,082 – 1,592, $p < 0,005$). Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom betrug die Ansprechrates 41 vs. 24 % (Response rate ratio 1,680, 95 % CI 1,271 – 2,221, $p=0,001$). Bezüglich des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtkollektiv. Bei Patienten über 70 Jahre ergaben sich im Rahmen einer Subgruppenanalyse Hinweise auf einen deutlichen Überlebensvorteil (19,9 vs. 10,4 Monate, $p<0,009$). Grad-3-Neuropathien, Neutropenien, Arthralgien und Myalgien traten signifikant weniger häufig unter nab-Paclitaxel als unter Paclitaxel auf. Im Paclitaxel-Arm traten weniger Thrombozytopenien und Anämien auf.

Ein Vorteil von nab-Paclitaxel scheint die kürzere Infusionsdauer sowie wegen der veränderten Darreichungsform und damit besserer Akutverträglichkeit die fehlende Notwendigkeit der Komedikation mit hochdosierten Steroiden zu sein.

Stellenwert von Drittgenerationszytostatika

Als Kombinationspartner stehen die Zytostatika der zweiten Generation wie Etoposid, Vindesin, Mitomycin und Ifosfamid oder der dritten Generation, wie Gemcitabin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Docetaxel und Vinorelbin zur Verfügung. Im Vergleich zu BestSupportive-Care haben die Drittgenerationszytostatika in der Mono-chemotherapie ihren Vorteil für das Gesamtüberleben gezeigt [630], [633], und sind mittlerweile in der Kombination mit Cisplatin als untereinander äquieffektiv [634], [635], [636].

Die Frage der Überlegenheit von Drittgenerations-Cisplatin Kombinationen gegenüber Zweitgenerations-Cisplatin-Kombinationen wurde in einer Reihe von Phase-III-Studien ohne einheitliches Ergebnis überprüft [638], [639], [687], [640], [649], [643].

Drei prospektiv randomisierte Studien zeigen einen signifikanten Überlebensvorteil von Drittgenerations-Kombinationen gegenüber Zweitgenerations-Kombinationen (Cisplatin/Vinorelbin versus Cisplatin/Vindesin [759]; Carboplatin/Gemcitabin versus Mitomycin, Cisplatin, Ifosfamid) [643]; Cisplatin/Docetaxel versus Cisplatin/Vindesin [644].

In zwei Metaanalysen wurden Effekte von Drittgenerations-Zytostatika gegenüber Zweitgenerationszytostatika untersucht. Eine Metaanalyse überprüfte die Effektivität von Gemcitabin-Kombinationen gegenüber einer Monotherapie sowie einer Zwei- bzw. Dreifachtherapie von II. und III.

Generationssubstanzen. Die getrennte Analyse der Studien mit Kombinationschemotherapie zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für die Kombination Gemcitabin und Cisplatin gegenüber der Kombination von Platinderivat und Zweitgenerationszytostatikum [Yerokun, BA et al. 2017]. In einer zweiten Metaanalyse wurde in der platinbasierten Kombinationstherapie Docetaxel gegen Vincaalkaloide (Vinorelbin oder Vindesin) verglichen. Docetaxel war statistisch signifikant überlegen gegenüber Vinkaalkaloiden hinsichtlich Überleben und Toxizität [646].

Diese Metaanalyse wurde auf Basis individueller Patientendaten aktualisiert und kommt zum identischen Ergebnis hinsichtlich der klinischen Effektivität [647].

Mono- versus Kombinationschemotherapie

Zweitgenerationszytostatika

Zwei Metaanalysen, überwiegend mit Zweitgenerationszytostatika durchgeführt, belegen einen signifikanten Vorteil einer Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie [660], [648]. Die Kombinationstherapie ergibt ein besseres Ansprechen (20 - 35 %) und ein minimal verbessertes 1-Jahres - Überleben (24,4 % bzw. 21,7 %), allerdings bei gesteigerter Toxizität und therapieassoziierte Mortalität (< 1 % vs. 2-3 %).

Drittgenerationszytostatika

Auch für die Drittgenerationszytostatika wurde ein Vorteil der Kombination gegenüber einer Cisplatin-Monotherapie mit verbessertem Ansprechen und Überleben gezeigt [1060], [714], [715], [719].

In einer Metaanalyse wurde die Frage einer Monotherapie vs. Kombinationstherapie untersucht. Die platinhaltige Kombinationstherapie war gegenüber III. Generations-Monotherapien hinsichtlich Ansprechen (OR= 2,62; 95 % CI, 2,22 bis 3,09; $P < 0.0001$) und Überleben (OR= 1,38; 95 % CI, 1,17 bis 1,63; $P = 0,0001$, OS nach einem Jahr 35 % vs. 25 %) signifikant überlegen [642].

Therapiedauer

In zwei randomisierten Studien wurde die Zeitdauer der Chemotherapie geprüft. Eine Studie sollte einen Unterschied der 6-monatigen Überlebensrate von > 33 % bzw. der medianen Überlebenszeit (MÜZ) von 4 auf 6 Monate beim Vergleich von 3 versus 6 Zyklen Mitomycin/Vinblastin/Cisplatin zeigen. Ein Unterschied wurde nicht festgestellt (MÜZ 6 versus 7 Monate; $p = 0,2$); allerdings erhielten im Vergleichsarm nur 31 % der Patienten 6 Zyklen Chemotherapie [716]. In einer weiteren Studie sollte ein Unterschied in der 1-Jahres-Überlebensrate von 15 % gezeigt werden. Geprüft wurde die Gabe von 4 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel versus fortlaufender Gabe von Carboplatin/Paclitaxel bis zur Erkrankungsprogression. Im Falle der Erkrankungsprogression wurde in beiden Armen auf wöchentliche Gabe von Paclitaxel umgestellt. Weder für die Überlebenszeit noch Lebensqualität konnte die Überlegenheit eines Therapiearmes nachgewiesen werden [717]. Aus beiden Studien wird kein Vorteil im Hinblick auf

Überlebenszeit oder Lebensqualität für eine über vier Therapiezyklen hinausgehende Behandlung offensichtlich. In einer auf IPD-Basis (individual patient data) geführten Metaanalyse unter Einschluss aller randomisierten Studien, die in der Erstlinie sechs Zyklen versus eine niedrigere Zyklenanzahl einer platinbasierten Kombinationschemotherapie prüften, wird dies bestätigt [717], [1061]. Auf Basis von vier eingeschlossenen Studien (1139 Patienten) zeigt die Analyse (3-4 Zyklen versus 6 Zyklen) lediglich einen Unterschied für das progressionsfreie Überleben (Median) von 23 Tagen (5,33 vs. 6,09 Monate; HR = 0,79, $p = 0,007$); nicht jedoch für die Remissionsrate (36,5 % vs. 41,3 %; $p = 0,16$) bzw. das Gesamtüberleben (8,68 vs. 9,54 Monate; HR = 0,94, $p = 0,33$). Die Ansprechrate ist mit 41,3 % vs. 36,5 % geringfügig höher, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ist ($p = 0,16$). Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt die Metaanalyse eine höhere Rate von schweren Anämien (> Grad 3) bei Therapieregimen mit 6 Zyklen 7,8 % vs. 2,9 %)

Stellenwert der Erhaltungstherapie

Das Konzept einer Erhaltungstherapie wurde in mehreren randomisierten Studien bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (PS 0 und I) getestet. Hier wurden zur Verlängerung des Effektes einer Erstlinientherapie entweder eine Fortführung der Therapie mit einer Substanz der Erstlinientherapie (continuation maintenance) oder ein Wechsel der Substanz nach 4 Zyklen einer platinhaltigen Erstlinientherapie (switch maintenance) untersucht. Hintergrund dieser Therapiestrategie ist das Ziel ChemotherapieResistenz zu vermindern, den Tumor mittels einer verlängerten Exposition gegenüber einer wirksamen Substanz zu kontrollieren sowie antiangiogene Effekte und eine Veränderung der Antitumorimmunität möglicherweise zu nutzen.

Die Studie von Fidas et al. setzte einen Meilenstein in der Entwicklung der Erhaltungstherapie. 566 Patienten wurden in dieser Phase-III-Studie untersucht [1028]. Nach 4 Zyklen Carboplatin und Gemcitabin erfolgte eine Switch Maintenance (d. h. die sofortige Gabe von von Docetaxel) vs. einer Standard-Zweitlinientherapie mit Docetaxel bei Progress. Es zeigte sich eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens von 2,7 auf 5,7 Monate ($p=0,001$), jedoch konnte kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden (12,3 vs. 9,7 Monate ($p=0,0853$)). Die Studie war jedoch auch nicht gepowert, um einen Überlebensvorteil nachzuweisen. Nur 31 % der Patienten konnten eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel erhalten, was für einen Vorteil der Substanz bei frühem Einsatz spricht.

Eine Therapie mit Paclitaxel, Gemcitabin oder Vinorelbin konnte keinen Überlebensvorteil in der Erhaltungstherapie nachweisen, wobei ein signifikanter Vorteil für Gemcitabin im PFS in der IFCT-GFPC 0502-Studie nachgewiesen wurde [1062], [1063], [1064], [1065], [Smith, I. E. et al. 2001], [1066]. [1067]. Hier wurde eine ContinuationMaintenance mit Gemcitabin mit einer Switch Maintenance mit Erlotinib und Best Supportive Care verglichen. Das Mediane PFS für Gemcitabin vs. Erlotinib vs. Best supportive Care war 3,8 Monate ($p < 0.001$, HR = 0.56, 95 %CI: 0.44-0.72) vs. 2,9 Monate ($p = 0.003$, HR = 0.69, 95 % CI: 0.54-0.88) vs 1,9 Monate. Das mediane OS betrug für

Gemcitabin vs Erlotinib vs Best Supportive Care 12,1 Monate vs. 11,4 Monate vs. 10,8 Monate. Patienten mit Plattenepithelkarzinom zeigten ebenfalls ein Ansprechen auf die Therapie ohne signifikanten Überlebensvorteil. Faktoren, die somit für einen Erfolg der Erhaltungstherapie sprechen, sind Grad des

Ansprechens auf die Erstlinienchemotherapie, Performance Status, Histologie und molekulare Marker. Erheblicher Diskussionsbedarf besteht weiterhin bezüglich der Studienendpunkte, der Anzahl der Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhielten, der Lebensqualität, dem Stellenwert einer Therapiepause sowie den Kosten der Therapie. Ziele der Behandlung im Stadium IV sind:

- die Reduktion tumorbedingter Symptome und
- die Verlängerung der Überlebenszeit.

Der Stellenwert einer platinbasierten Kombinationschemotherapie gegenüber alleiniger BSC („Best Supportive Care“) im Hinblick auf diese Punkte wurde sowohl in einer Metaanalyse als auch in weiteren Studien belegt [1068], [1069], [1070], [1071], [1072], [1073], [1074]. Hinsichtlich der Lebensqualität gab es in einer Studie keine Unterschiede zwischen den Therapiearmen [1074], während sich in der Studie von Thongprasert et al. [1050] eine Verbesserung der Lebensqualität im Interventionsarm zeigte, nicht jedoch im BSC-Arm. Die in diese Studien/Analysen eingeschlossenen Patienten hatten in der Regel einen guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1).

Im Rahmen von retrospektiven Meta-Analysen von Chemotherapiestudien wurden Faktoren identifiziert, die prädiktiven Charakter für den Effekt der Chemotherapie auf das Überleben zeigen. Positive Faktoren für das Überleben waren Einsatz einer Kombinationschemotherapie und Einsatz von Cisplatin und/oder Taxan sowie ein guter Performance-Status (ECOG 0,1), Oligometastasierung, Hämoglobin > 11 g/dl, Alter < 70 Jahre, Normalwerte für LDH, Lactat und Calcium. Auch unter einer laufenden Therapie müssen regelmäßige Kontrollen erfolgen, um eine akute Symptomatik, die einer Intervention (bronchologische Intervention; palliative Radiotherapie; palliative Operation) bedarf, frühzeitig zu erkennen. Für alle Patienten mit Lungenkarzinomen muss der Zugang zu den oben genannten Techniken und Verfahren zeitnah gewährleistet sein.

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

8.96	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei NSCLC-Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom und ECOG 2, welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, sollte eine Monotherapie mit • 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	

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

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

Referenzen

315 Bini A, Grazia M, Stella F, Petrella F, Sellitri F, Fanti S, et al. The role of somatostatin receptor scintigraphy (Octreoscan) during follow-up of patients after bronchial carcinoid resection A prospective study. J.Cardiovasc.Surg.(Torino). 2005;46:318-319. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15956934>

626 Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, Holy R, Moustakis C, Nestle U, et al. Definition of stereotactic body radiotherapy: principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. Strahlenther Onkol. 2014;190(1):26-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24052011/>

629 Raz D, Zell J, Ou S, Gandara D, Anton-Culver H, Jablons D. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. Chest. 2007;132(1):193-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17505036/>

630 Benedict S, Yenice K, Followill D, Galvin J, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. Med Phys. 2010;37(8):4078-101. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20879569/>

633 Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. J Clin Oncol. 2006;24(30):4833-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17050868/>

634 Haasbeek C, Lagerwaard F, Slotman B, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. J Thorac Oncol. 2011;6(12):2036-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21892102/>

- 635 Bezjak A, Paulus R, Gaspar L, Timmerman R, Straube W, Ryan W, et al. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):1316-1325. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30943123/>
- 636 Senthil S, Haasbeek C, Slotman B, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2013;106(3):276-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23462705/>
- 638 Creach K, El Naqa I, Bradley J, Olsen J, Parikh P, Drzymala R, et al. Dosimetric predictors of chest wall pain after lung stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2012;104(1):23-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22385795/>
- 639 Taremi M, Hope A, Dahele M, Pearson S, Fung S, Purdie T, et al. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable lung cancer: prospective, single-center study of 108 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):967-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21377293/>
- 640 Versteegen N, Lagerwaard F, Haasbeek C, Slotman B, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy following a clinical diagnosis of stage I NSCLC: comparison with a contemporaneous cohort with pathologically proven disease. *Radiother Oncol.* 2011;101(2):250-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056535/>
- 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>
- 643 Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S. Curative treatment of Stage I non small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(3):1149-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21640513/>
- 644 Varlotto J, Fakiris A, Flickinger J, Medford-Davis L, Liss A, Shelkey J, et al. Matched-pair and propensity score comparisons of outcomes of patients with clinical stage I non-small cell lung cancer treated with resection or stereotactic radiosurgery. *Cancer.* 2013;119(15):2683-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23605504>
- 646 Mokhles S, Versteegen N, Maat A, Birim Ö, Bogers A, Mokhles M, et al. Comparison of clinical outcome of stage I non-small cell lung cancer treated surgically or with stereotactic radiotherapy: results from propensity score analysis. *Lung Cancer.* 2015;87(3):283-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25622781/>
- 647 Ezer N, Veluswamy R, Mhango G, Rosenzweig K, Powell C, Wisnivesky J. Outcomes after Stereotactic Body Radiotherapy versus Limited Resection in Older Patients with Early-Stage Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(8):1201-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200275/>
- 649 Fernando H, Landreneau R, Mandrekar S, Nichols F, Hillman S, Heron D, et al. Impact of brachytherapy on local recurrence rates after sublobar resection: results from ACOSOG Z4032 (Alliance), a phase III randomized trial for high-risk operable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(23):2456-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24982457/>
- 687 Perng RP, Wu MF, Lin SY, Chen YM, Lin JY, Whang-Peng J. A phase I feasibility and pharmacokinetic study of intrapleural paclitaxel in patients with malignant pleural effusions. *Anticancer Drugs.* 1997;8:565-573. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9300570>
- 714 Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer (Comment see De-Pas, T et al and Mok, T et al, *J Clin Oncol* Vol 20, 2603-4 and 2604-5). *J Clin Oncol.* 2002;20:247-253. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773176>
- 715 Nicolson M, Gilligan D, Smith I, Groen H, Manegold C, van Meerbeeck J, et al. Pre-operative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): First results of the MRC LU22/NVALT/EORTC 08012 multi-centre randomised trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:7518. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544497>
- 717 Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodriguez-Paniagua JM, Moran T, Astudillo J, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:3138-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516435>
- 719 Pisters K, Vallieres E, Bunn PA, Crowley J, Chansky K, et al. S9900: Surgery alone or surgery plus induction (ind) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Follow-up on a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:7520
- 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/>

- 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>
- 871 Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:847-57. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551145>
- 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/>
- 881 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.* 2018;379(21):2040-2051. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280635/>
- 882 Garon E, Hellmann M, Rizvi N, Carcereny E, Leighl 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/>
- 1022 Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10274):592-604. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581821/>
- 1028 Fidias 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/>
- 1031 Wu B, Lu S. The effect of PD-L1 categories-directed pembrolizumab plus chemotherapy for newly diagnosed metastatic non-small-cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis. *Transl Lung Cancer Res.* 2020;9(5):1770-1784. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33209600/>
- 1032 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson A, Hui R, Csösz 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, Csozsi 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 Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csozsi 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>
- 1036 Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csozsi 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>
- 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/>

1042 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)

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/>

1044 de Castria TB, da Silva EM, Gois AF, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD009256. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23949842>

1045 Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Giannelli M. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer*. 2008;59:1-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17720276>

1046 Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:3852-3859. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15326195>

1047 Cartei G, Cartei F, Cantone A, Causarano D, Genco G, Tobaldin A, et al. Cisplatin-cyclophosphamide mitomycin combination chemotherapy with supportive care versus supportive care alone for treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *J Natl.Cancer Inst*. 1993;85:794-800. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8387607>

1048 Ranson M, Davidson N, Nicolson M, Falk S, Carmichael J, Lopez P, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1074-80. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10880550>

1049 D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-based versus non platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol*. 2005;23:2926-36. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728229>

1050 Thongprasert S, Sanguanmitra P, Juthapan W, Clinch J. Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer: best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy. *Lung Cancer*. 1999;24:17-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10403690>

1051 Group NMC. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced nonsmall-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008;26:4617-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18678835>

1052 Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, Brown J, Fairlamb DJ, Gower NH, et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax*. 2004;59:828-836. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15454647>

1053 Kilickap S, Sezer A, Özgüroğlu M, Gumus M, Bondarenko I, Gogishvili M, et al. OA1106 Cemiplimab Monotherapy for First Line Advanced NSCLC Patients with PD-L1 Expression ≥50%: 5-y Outcomes of EMPOWER-Lung 1. *Journal of Thoracic Oncology*. 2024;19:S35. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.09.064>

1054 Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T, Baramidze A, Sezer A, Kilickap S, et al. 144P Firstline cemiplimab monotherapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) of squamous histology: Subgroup analysis with 5-year results from EMPOWER-Lung 1. *Immuno-Oncology and Technology*. 2024;24: URL: <https://doi.org/10.1016/j.iotech.2024.100773>

1055 Carbone D, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2415-2426. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28636851/>

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/>

- 1057 Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol.* 2020;15(10):1657-1669. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32599071/>
- 1060 Sugi K, Kaneda Y, Esato K. Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer. *World J.Surg.* 2000;24:27-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10594199>
- 1061 Kong FM, Ten HR, Eisbruch A, Lawrence TS. Non-small cell lung cancer therapy-related pulmonary toxicity: an update on radiation pneumonitis and fibrosis. *Semin.Oncol.* 2005;32:S42-S54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16015535>
- 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>
- 1068 Toy E, Macbeth F, Coles B, Melville A, Eastwood A. Palliative thoracic radiotherapy for non small-cell lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Oncol.* 2003;26:112-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12714878>
- 1069 Teo P, Tai TH, Choy D, Tsui KH. A randomized study on palliative radiation therapy for inoperable non small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;14:867-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2452146>
- 1070 Bezjak A, Dixon P, Brundage M, Tu D, Palmer MJ, Blood P, et al. Randomized phase III trial of single versus fractionated thoracic radiation in the palliation of patients with lung cancer (NCIC CTG SC15). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:719-728. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377323>
- 1071 Falk SJ, Girling DJ, White RJ, Hopwood P, Harvey A, Qian W, et al. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial. *BMJ.* 2002;325:465-471. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12202326>
- 1072 Senan S, De RD, Giraud P, Mirimanoff R, Budach V. Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother.Oncol.* 2004;71:139-146. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15110446>
- 1073 Chang DT, Zlotecki RA, Olivier KR. Re-examining the role of elective nodal irradiation: finding ways to maximize the therapeutic ratio. *Am.J Clin Oncol.* 2005;28:597-602. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16317271>
- 1074 Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2005;63:5-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15963660>

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

Lung cancer: diagnosis and management, last update 2024

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 LL verlinkten Dokument entnommen: Systemic anti-cancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer: accessible summary (8 March 2024)
- Relevante Empfehlungen wurden aus verlinkten Technology Appraisals in die Evidenzsynopse extrahiert

Empfehlungen

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

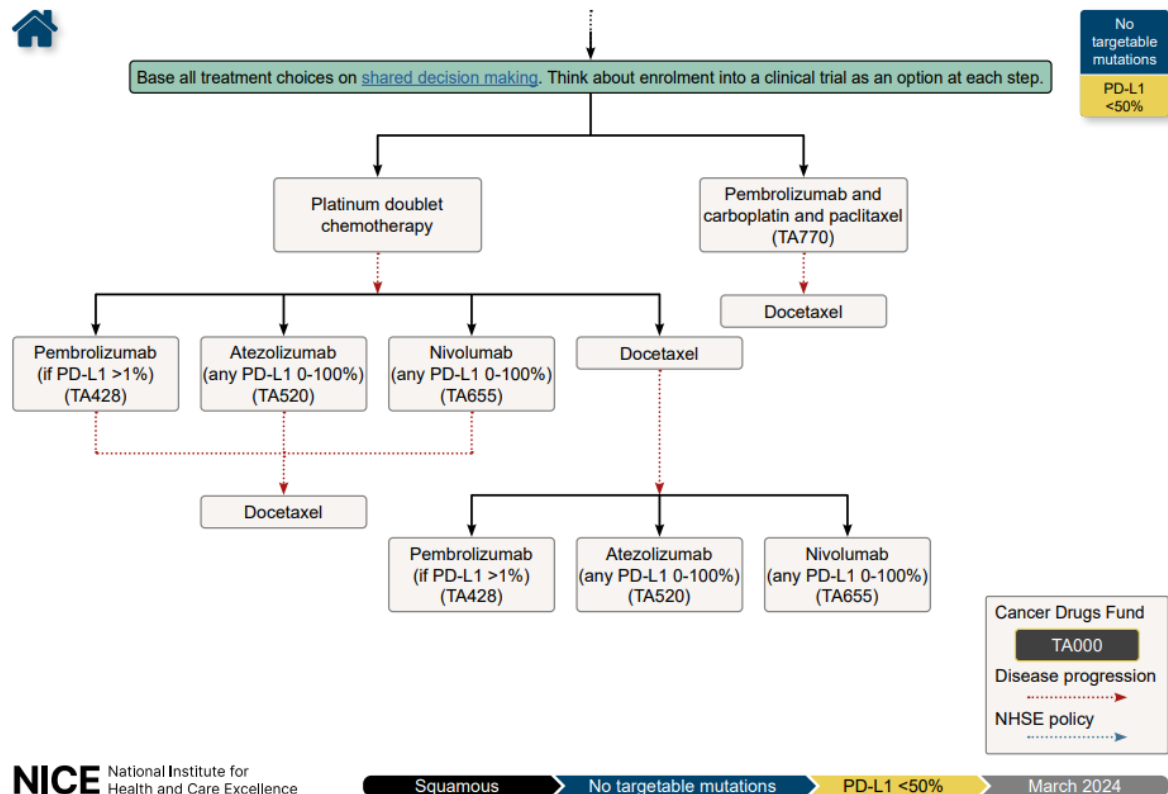
Squamous non-small-cell lung cancer

Squamous non-small cell lung cancer, no targetable mutations, PD L1 below 50%

Initial recommended treatment options are:

- platinum doublet chemotherapy or
- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel.
- [1.1 Pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel is recommended as an option for untreated metastatic squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) in adults, only if
 - their tumours express PD-L1 with a tumour proportion score of 0% to 49%
 - their tumours express PD-L1 with a tumour proportion score of 50% or more and they need urgent clinical intervention
 - it is stopped at 2 years of uninterrupted treatment or earlier if their disease progresses and
 - the company provides pembrolizumab according to the commercial arrangement.
- 1.2 This recommendation is not intended to affect treatment with pembrolizumab plus carboplatin and paclitaxel that was started in the Cancer Drugs Fund before this guidance was published. For those people, pembrolizumab plus carboplatin and paclitaxel will be funded by the company until the patient and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

[...]

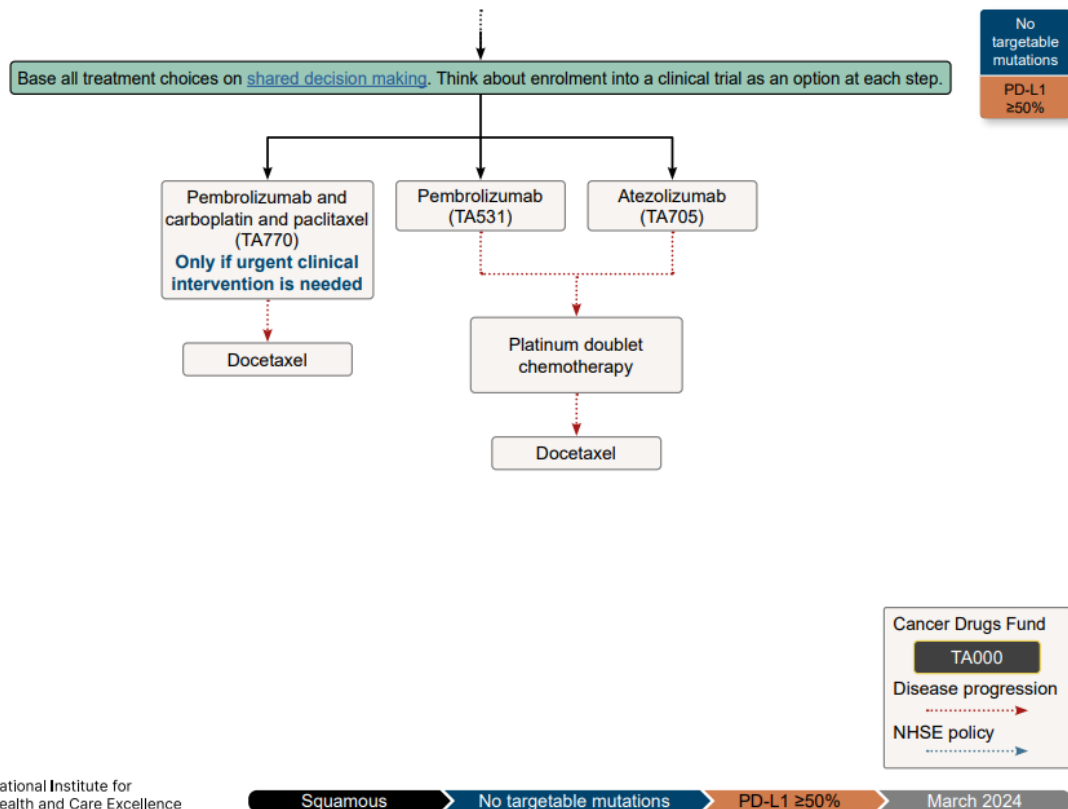


Squamous non-small cell lung cancer, no targetable mutations, PD L1 50% or higher

Initial recommended treatment options are:

- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel (only if urgent clinical intervention is needed) or
 - [1.1 Pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel is recommended as an option for untreated metastatic squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) in adults, only if
 - their tumours express PD-L1 with a tumour proportion score of 0% to 49%
 - their tumours express PD-L1 with a tumour proportion score of 50% or more and they need urgent clinical intervention
 - it is stopped at 2 years of uninterrupted treatment or earlier if their disease progresses and
 - the company provides pembrolizumab according to the commercial arrangement.
 - 1.2 This recommendation is not intended to affect treatment with pembrolizumab plus carboplatin and paclitaxel that was started in the Cancer Drugs Fund before this guidance was published. For those people, pembrolizumab plus carboplatin and paclitaxel will be funded by the company until the patient and their NHS clinician consider it appropriate to stop.]
- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab or
 - [1.1 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.]
- the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab.
 - [1.1 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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, 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.* 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, Tsourti 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 ≥ 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 ≥ 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: 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

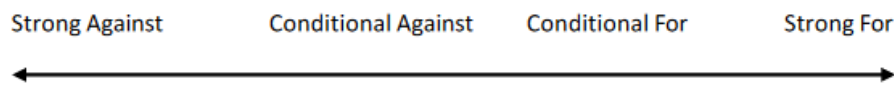


Table 2. Definitions for Strength of Recommendation

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

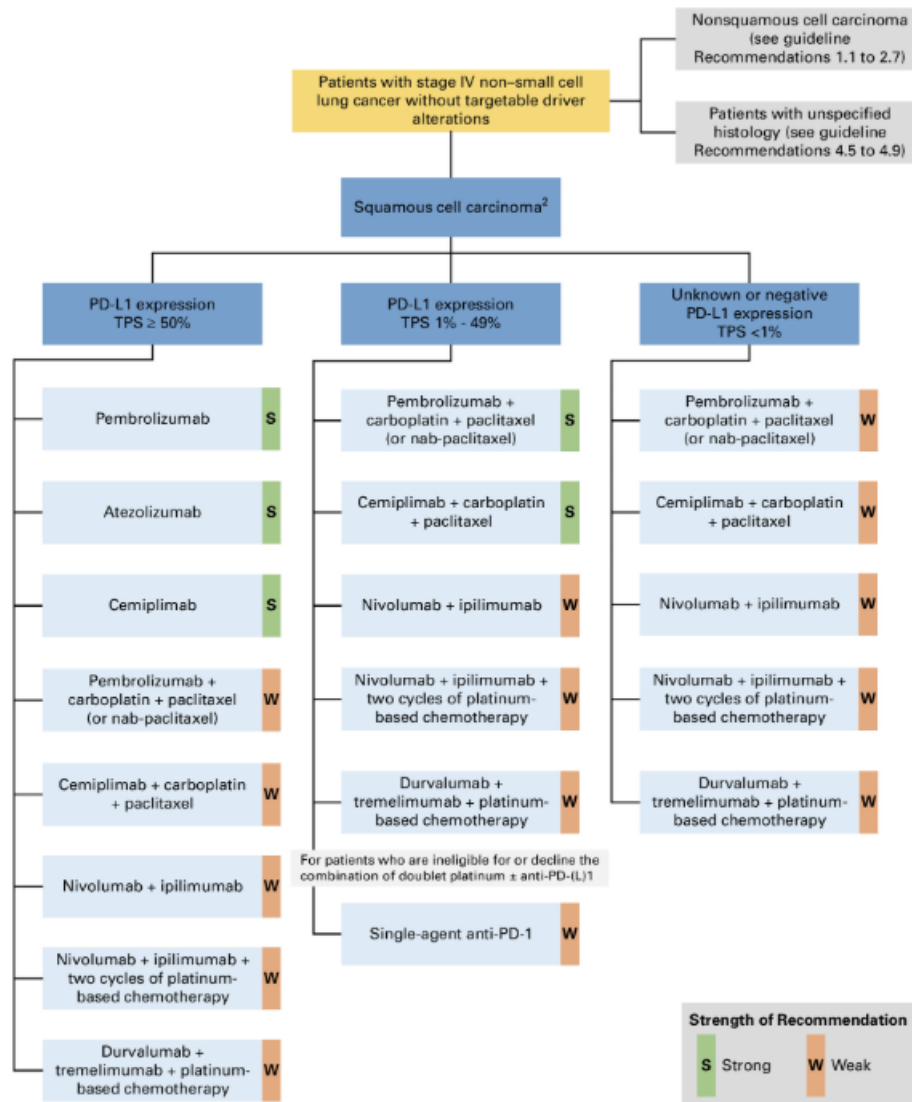


Abbildung: First-line treatment options for patients with stage IV squamous NSCLC without targetable driver alterations. Notes. For recommendations with multiple treatment options of the same evidence quality and strength of recommendation, the decision of which agent to offer should be tailored based 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. Strength of recommendation: S = Strong, W = Weak

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

Squamous cell carcinoma

PD-L1 expression, TPS $\geq 50\%$

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

3.2 Clinicians may offer pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel (or nab-paclitaxel) or cemiplimab + carboplatin + paclitaxel (Evidence quality: moderate, Strength of recommendation: weak)

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

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

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

PD-L1 expression, TPS 1%-49%

3.6. Clinicians should offer pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel (or nab-paclitaxel) or cemiplimab + carboplatin + paclitaxel (Evidence quality: moderate, Strength of recommendation: strong)

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

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

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

4.0. For patients who are ineligible for or decline the combination of doublet platinum $\pm$ anti-PD-(L)1, clinicians may offer single-agent anti-PD-1 (Evidence quality: moderate, Strength of recommendation: weak)

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

4.1. Clinicians should offer pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel (or nab-paclitaxel) or cemiplimab + carboplatin + paclitaxel (Evidence quality: moderate, Strength of recommendation: weak)

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

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

4.4. 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 metasyntes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
16	(#15) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
17	(#16) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
18	(#17) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
19	(#18) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))
	systematische Reviews ohne Leitlinien
20	(#18) NOT (#10)
21	(#20) AND ("2023/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 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

Von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften bzw. der AkdÄ erfolgten vorliegend keine schriftlichen Äußerungen.