

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2012-11-15-D-040 Crizotinib**

Stand: April 2012

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

### Crizotinib zur Behandlung des fortgeschrittenen, vorbehandelten ALK-positiven nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Tabelle II. "Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chirurgische Resektion</li> <li>• Radiotherapie</li> </ul>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• es liegen noch keine Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) vor</li> <li>• Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 9: Off-Label-Use vom 21. November 2006: Off-Label-Indikationserweiterung für Carboplatin zur Kombinationstherapie des NSCLC</li> <li>• Erwähnung im Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe vom 17.06.2010</li> <li>• Vereinbarung des G-BA über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Durchführung der Positronenemissionstomographie (PET) in Krankenhäusern bei den Indikationen NSCLC und solide Lungenrundherde gemäß § 137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 SGB V, Stand: 15. März 2007</li> <li>• Beschluss des G-BA über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem NSCLC der UICC Stadien I-III vom 21. Oktober 2010</li> <li>• Abschlussbericht Protonentherapie beim NSCLC, Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung), 13. Januar 2011</li> </ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	nicht angezeigt

[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.

nicht angezeigt

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Crizotinib L01XE16 (Xalkori®)	XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms ( <i>non small cell lung cancer</i> , NSCLC).
Ifofamid L01AA06 (Holoxan®)	Mono- oder Kombinationschemotherapie des inoperablen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms
Pemetrexed L01BA04 (Alimta®)	<u>Nicht zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit überwiegender plattenepithelialer Histologie</u> Monotherapie: - Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. - Zweitlinientherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Kombination mit Cisplatin: - First-line Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms.
Gemcitabin L01BC05 (Gemzar®)	In Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC). Eine Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Vindesin L01CA03 (Eldesine®)	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV)
Vinorelbin L01CA04 (Navelbine®)	Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium III oder IV) bei Patienten in gutem Allgemeinzustand.
Etoposid L01CB01 (Vepesid®K)	In Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Präparaten zur palliativen Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms.
Paclitaxel	In Kombination mit Cisplatin für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten indiziert, für die potenziell

L01CD01 (Paclit <sup>®</sup> )	kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind.
Docetaxel L01CD02 (Taxotere <sup>®</sup> )	Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie. In Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms ohne vorausgegangene Chemotherapie.
Mitomycin L01DC03 Mitomycin medac <sup>®</sup>	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie als Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom eingesetzt.
Cisplatin L01XA01 Cisplatin medac <sup>®</sup>	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (in Kombination mit Paclitaxel, Gemcitabin, Vinorelbin, Etoposid, Mitomycin+Ifosfamid, Radio-Chemotherapie).
Carboplatin L01XA02 (generisch)	Off-Label-Indikation: Zur palliativen Therapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCL) bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen (z.B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) im Rahmen einer Kombinationstherapie. Für die Kombinationstherapie des NSCLC zugelassene Wirkstoffe: Cisplatin, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin. (G-BA-Beschluss vom 21.11.2006, AM-RL Anlage VI):
Bevacizumab L01XC07 (Avastin <sup>®</sup> )	Zusätzlich zu einer Platin-haltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung des inoperablen fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie.
Gefitinib L01XE02 (Iressa <sup>®</sup> )	Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)-Tyrosinkinase.
Erlotinib L01XE03 (Tarceva <sup>®</sup> )	Zur First-Line-Behandlung bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Auch als Monotherapie zur Erhaltungsbehandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, deren Krankheitszustand nach 4 Behandlungszyklen einer platinbasierten First-Line-Standardchemotherapie unverändert ist. Zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-ICH (Immunohistochemie)-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**Vorgang: 2012-B-011**

Stand: April 2012

Indikation für die Recherche:

Geplante Zulassung („bedingte Zulassung“): Behandlung des fortgeschrittenen, vorbehandelten Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK-)positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC).

**Systematische Recherche:**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes ALK-positives nicht kleinzelliges Lungenkarzinom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2007-2012 eingeschränkt und die Recherche am 03.04.2012 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen.

Die Recherche ergab 266 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 45 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 28 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Leitlinien	
AWMF (2010): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft	<b>Systemtherapie (Zweitlinie und weitere) Empfehlungen:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie wird die Durchführung einer Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten empfohlen (<b>Empfehlungsgrad A</b>). Trotz niedriger Ansprechraten kann eine Verlängerung des Überlebens und eine Verbesserung tumorbedingter Symptome erreicht werden. <u>In Phase-III-Studien sind mit entsprechender Evidenz geprüft: Docetaxel, Pemetrexed, Topotecan, Vinflunin, Gefitinib und Erlotinib. Zugelassen für die Behandlung sind allerdings nur: Docetaxel, Pemetrexed (Nicht-Plattenepithelkarzinome) und Erlotinib.</u></li><li>• Gefitinib ist bei aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors (insbesondere del. 19; exon 21 L858R) in allen Therapielinien, auch in der Zeitlinientherapie, zur Behandlung zugelassen (<b>Empfehlungsgrad B</b>). In der zulassungsrelevanten Studie erfolgte die Analyse des Mutationsstatus bei Patienten mit einem Adenokarzinom und minimalem Nikotinkonsum (94% Nieraucher).</li><li>• Bei Patienten, die nach einer Zweitlinientherapie progredient sind, kann eine Drittlinientherapie durchgeführt werden (<b>Empfehlungsgrad B</b>).</li><li>• Bei Patienten mit längerfristigem Krankheitsverlauf kann bei entsprechender klinischer Situation und akzeptablem Risikoprofil zur Symptomenkontrolle eine weitere Antitumorthherapie auch nach der Drittlinienbehandlung eingesetzt werden (<b>Empfehlungsgrad D</b>).</li></ul>
Stahel et al. 2011: 1st ESMO Consensus Conference in lung cancer; Lugano 2010: Small-cell lung cancer	<b>Note:</b> <u>Routine testing for EML4-ALK is not currently recommended outside of clinical trials.</u> However, emerging data for ALK inhibition are promising and may lead to a clinical indication for routine testing. ( <b>LoE: V / SoR: A</b> ). <b>Second- and third-line therapy in non small- cell lung cancer:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Second or third-line therapy should be offered to patients with good PS who present with signs of disease progression (radiological and/or clinical) after first or second-line therapy (<b>LoE: I / SoE: A</b>).</li><li>• In second-line, chemotherapy or an EGFR TKI can be offered to patients. In third line, an EGFR TKI may be considered when patients have not received EGFR TKIs previously. Patients in good general condition in third or subsequent lines should be entered in clinical studies. (<b>LoE: II / SoE: B</b>).</li><li>• Patients with symptomatic brain metastases may be considered for treatment with an EGFR TKI. (<b>LoE: V / SoE: B</b>).</li><li>• Different drugs have been registered for the treatment of patients who progress during first-line therapy. (<b>Loe: I / SoE: B</b>).</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• For <u>nonsquamous tumors</u>, data support the use of <u>pemetrexed</u> or <u>EGFR TKIs</u>. (LoE: II /SoE: B)</li> <li>• For <u>squamous tumors</u>, data support the use of <u>docetaxel</u> or <u>EGFR TKIs</u>. (LoE: II / SoE: B)</li> <li>• In the presence of EGFR sensitizing mutations, the use of an EGFR TKI is recommended if not received previously. (LoE: II /SoE: B). There are no convincing data to support the use of chemotherapy or an EGFR TKI in patients with PS 3 or 4. However, patients with activating EGFR mutations might benefit from EGFR TKIs. <u>In daily practice, there are many patients in whom only supportive treatment is recommended.</u></li> <li>• Second- or third-line therapy with an EGFR TKI might be considered even in patients with PS 3-4 harboring an activating EGFR mutation. (LoE: V /SoE: C).</li> </ul>
<p>Felip et al. 2011: <b>Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy.</b> 1<sup>st</sup> ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010.</p>	<p><b>Second-and third-line therapy in non-small-cell lung cancer:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Which patients should receive second or third-line therapy?</u>: Second or third-line therapy should be offered to patients with good PS who present with signs of disease progression (radiological and/or clinical) after first or second-line therapy. (LoE: I /SoE: A).</li> <li>• <u>What kind of treatment should be offered in second-line? What kind of treatment should be offered in third-line?</u>: In second-line, chemotherapy or an EGFR TKI can be offered to patients. In third-line, an EGFR TKI may be considered when patients have not received EGFR TKIs previously. Patients in good general condition in third or consequent lines should be entered in clinical studies (LoE: II / SoE: B).</li> <li>• <u>Is second-line therapy indicated in patients with progressive disease during first-line chemotherapy?</u>: Docetaxel, Erlotinib, Gefitinib (harboring an EGFR mutation), or Pemetrexed is considered acceptable as second-line therapy for patients with NSCLC and good PS who progressed during first-line therapy (LoE: I / SoE: B).</li> <li>• <u>Are there any selection criteria for the choice of treatment in second or third-line NSCLC with regard to histology?</u>: For nonsquamous tumors, data support the use of Pemetrexed or EGFR TKIs (LoE: II / SoE: B). For squamous tumors, data support the use of Docetaxel or EGFR TKIs (LoE: II / SoE: B).</li> </ul>
<p>NHMRC 2004: <b>Clinical practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Management of Lung Cancer.</b></p>	<p><b>THE ROLE OF SECOND-LINE CHEMOTHERAPY AND OTHER AGENTS IN ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The aim of treatment of advanced NSCLC is palliative.</li> <li>• In selected good performance status patients, secondline chemotherapy with <u>docetaxel may be considered</u> (LoE: II).</li> </ul>
<p>Azzoli et al. 2010: <b>American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer.</b></p> <p><i>Siehe auch: Pfister et al. 2003: American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003</i></p>	<p><b>Second-Line Chemotherapy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate PS when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy.</u></li> </ul>
<p>IKNL 2011: <b>Niet-kleincellig longcarcinoom Landelijke richtlijn, Versie: 2.0</b></p>	<p><b>Zweitlinientherapie: Empfehlungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einem progressiven NSCLC (PS 0-2) sollte eine Zweitlinientherapie angeboten bekommen. <u>Es liegt unzureichende Evidenz vor, um eine Chemotherapie vorrangig zu empfehlen.</u></li> <li>• Bei Patienten mit einer <u>zweiten oder dritten Progression und einem PS 3, kann eine Behandlung mit Erlotinib in Betracht gezogen werden.</u></li> </ul>

<p>Siehe auch: IKNL 2004: <b>Non-small cell lung cancer Nation-wide guideline, Version: 1.0</b></p>	<p><b>Fazit:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Docetaxel, Pemetrexed, Topotecan und EGFR-TKIs</u> verbessern das Überleben von Patienten mit einer progressiven Erkrankung nach einer Platinbasierenden Chemotherapie. (Evidenzquellen (Niveau 1): A2 Fossella 2000, A2 Hanna 2004, A2 Shepherd 2005, A2 Thatcher 2005, A2 Ramlou 2006, A2 Kim 2008, A1 Di Maio 2009, Di Maio 2010).</li> <li>• Eine Kombinationschemotherapie bei Patienten mit progressiver Erkrankung nach einer Platinbasierten Chemotherapie hat keinen Stellenwert. (Evidenzquellen (Niveau 1): A1 Di Maio 2009).</li> <li>• Es <u>existiert kein Standard-Monochemotherapieschema für Patienten mit einer progressiven Erkrankung nach einer Platinbasierten Chemotherapie außer Erlotinib für Patienten mit einem PS 3 und/oder in der Drittlinientherapie.</u> (Evidenzquellen (Niveau 1): A1 Di Maio 2009).</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u>  <i>Die Wahl der Zweitlinienbehandlung wird bestimmt durch eine große Anzahl an Faktoren: a.) Patientenrelevante Faktoren (PS, residuale Toxizität der vorhergegangenen Chemotherapie, die Art der zugeführten Chemotherapie, dem Therapiefreien Intervall und die Bedeutsamkeit der Tumorkontrolle), b.) Tumorrelevante Charakteristiken (z.B. Histologie und EGFR-Mutation), c.) die zu erwartende Toxizität der Behandlung.</i></p> <hr/> <p><b>Second-line treatment:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• For patients with stage IIIB/IV NSCLC and WHO performance status 0-1 with progression following first-line chemotherapy, <u>best supportive care is preferred; additionally, patients may be considered for second-line chemotherapy.</u>  <i>Evidenz: For patients with stage IIIB/IV NSCLC and WHO performance status 0-1 with progression following platinum-containing chemotherapy, <u>single-agent docetaxel plus best supportive care improves survival (Level 1) and quality of life (Level 3); treatment is considered cost-effective. (Level 1-3: Survival: Shepherd 2000409, Fossella 2000 /Quality of life: Shepherd 2000 /Cost-effectiveness: Leigh 2002).</u></i></li> </ul>
<p>Cheng 2011: <b>Pemetrexed Monotherapy for the Maintenance Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with Non-Squamous Histology</b></p>	<p><b>Target Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adult patients with locally advanced (stage IIIB) or metastatic (stage IV) NSCLC with non-squamous histology who have recently completed first-line platinum-based doublet induction chemotherapy.</li> </ul> <p><b>Recommendations:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemetrexed switch maintenance is a reasonable treatment option after platinum-based doublet induction chemotherapy for a select population of patients with non-squamous stage IIIB or IV non-small cell lung cancer. Further research is required to identify patients that may derive benefit from switch maintenance pemetrexed versus those who may safely have a treatment interruption before beginning second-line pemetrexed chemotherapy (Basierend auf einer Phase-III-Studie → <i>Quelle: Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet. 2009 Oct 24;374(9699):1432-40).</i></li> </ul>
<p>Noble et al. 2006: <b>Second-line or Subsequent Systemic Therapy for Recurrent or Progressive Non-Small Cell Lung Cancer: A Clinical</b></p>	<p><b>Target Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• These recommendations apply to adult patients with advanced or metastatic NSCLC that has recurred or progressed following prior systemic therapy.</li> </ul>

<p><b>Practice Guideline.</b></p>	<p><b>Recommendations and Key Evidence:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Single-agent <u>docetaxel</u> (Taxotere®) at a dose of 75 mg/m<sup>2</sup> every three weeks is recommended as second-line therapy for patients with recurrent or progressive NSCLC and adequate performance status (0-2) (<i>Evidenz: Basierend auf zwei Phase-III-Studien</i>).</li> <li>• Single-agent <u>pemetrexed</u> (Alimta®) at a dose of 500 mg/m<sup>2</sup> every three weeks is also an option for second-line therapy of recurrent or progressive disease, if available. This chemotherapy should be administered with vitamin supplements: oral folic acid 350-1,000 mcg daily and intramuscular vitamin B12 1,000 mcg every nine weeks, beginning between one to two weeks before, and continuing until three weeks after chemotherapy (<i>Evidenz: Basierend auf einer Phase-III-Studie</i>)</li> <li>• Oral <u>topotecan</u> at a dose of 2.3 mg/m<sup>2</sup> administered day 1-5 every three weeks is not recommended for second-line therapy of recurrent or progressive disease (<i>Evidenz: Basierend auf einer Phase-III-Studie</i>)</li> <li>• <u>Docetaxel</u> administered at a dose of 33.3-40 mg/m<sup>2</sup> (for six weeks on an eight-week cycle or for three weeks on a four-week cycle) may be considered in patients at <u>high risk of hematologic toxicity</u> or with a previous history of febrile neutropenia using the three-weekly docetaxel schedule (<i>Evidenz: Basierend auf 4 RCTs</i>)</li> <li>• <u>Combination chemotherapy</u> (docetaxel-based or other) is <u>not currently recommended</u> as second-line or subsequent therapy for recurrent or progressive disease (<i>Evidenz: Basierend auf kleinen Studien</i>)</li> <li>• <u>Erlotinib</u> at a dose of 150 mg/day is recommended as third-line therapy for patients with advanced recurrent or progressive NSCLC who maintain a good performance status <u>following previous platinum-based and docetaxel (or pemetrexed) chemotherapy</u>. Erlotinib is also an option for second-line therapy, particularly in patients who are not candidates for chemotherapy or for those with <u>progression after first-line docetaxel-platinum chemotherapy</u> (<i>Evidenz: Basierend auf einer Phase-III-Studie</i>)</li> <li>• <u>Gefitinib</u> at a dose of 250 mg/day <u>may be considered</u> for second-line and subsequent therapy only for selected symptomatic <u>patients who are not candidates for chemotherapy and for whom erlotinib is not available</u> (<i>Evidenz: Basierend auf einer Phase-III-Studie</i>)</li> </ul>
<p>Feld et al. 2006: <b>Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors, Gefitinib (Iressa®) and Erlotinib (Tarceva®), in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline.</b></p>	<p><b>Target Population:</b> This practice guideline applies to adult patients with non-small cell lung cancer. The focus of the practice guideline is on treatment for recurrent or relapsed disease, although evidence for the effectiveness of first-line treatment is reviewed where available. Most of the initial use for these compounds will be as second- or third-line treatment.</p> <p><b>Recommendations and Key Evidence:</b> <b><i>Treatment for Relapsed or Recurrent Disease</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insufficient evidence exists to recommend the use of gefitinib or erlotinib over docetaxel as routine second-line treatment for relapsed or recurrent non-small cell lung cancer.</li> <li>• Gefitinib monotherapy, if available, may be considered as a second-line and subsequent treatment option for selected symptomatic patients with advanced non-small cell lung cancer who are not candidates for chemotherapy and for whom erlotinib is not available (<i>Evidenz: Basierend auf einer RCT</i>).</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erlotinib monotherapy is recommended as third-line treatment for non-small cell lung cancer patients who have failed previous chemotherapy and who maintain a good performance status. Erlotinib is also an option for second-line therapy for patients who are not candidates for second-line chemotherapy (<i>Evidenz: Basierend auf einem RCT</i>).</li> </ul>

<p>D'Addario et al. 2010:  <b>Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup.</b></p>	<p><b>Second-line/third-line therapies:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Second-line treatment improves disease-related symptoms and survival in patients with PS0–2 [<u>docetaxel, pemetrexed (non-squamous histology only), gefitinib</u>]; the same is true for erlotinib in second-line patients who cannot tolerate chemotherapy and third-line patients with PS0–3 [LoE: I, A].</li> <li>• Second-line combination regimens have demonstrated higher response and progression-free survival but no improvement of overall survival compared with single-agent treatments in a recent meta-analysis [LoE: I, A].</li> </ul>
---	--

**Cochrane Reviews**

<p>Bonfill et al. 2009: <b>Second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer.</b></p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs und CCTs mit Metaanalyse.</p> <p><b>Population:</b> Vorbehandelte nicht-kleinzellige Lungenkarzinom Patienten (<i>Hinweis: Keine Einschränkung hinsichtlich der Anzahl an vorherigen Chemotherapien bzw. dem Krankheitsstadium</i>)</p> <p><b>Vergleich:</b> Jede Zweitlinienchemotherapie (<i>Keine Einschränkungen in: Mono- oder Kombinationstherapie, Dosierung, Anzahl an Zyklen, adjuvante, neoadjuvante oder primäre Therapie</i>) vs. Placebo oder eine konventionelle supportive Therapie.</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primäre Endpunkte:</u> Lungenkrebsmortalität, Mortalität (jede Ursache), Überleben.</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Krankheitsfreies Überleben (in Wochen), Lebensqualität, Funktionsstatus, Ansprechrate (komplett<sup>1</sup>/partiell<sup>2</sup>), Behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse</li> </ul> <p><b>Ergebnisse (basierend auf einer Studie mit 204 Patienten):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich in der Studie: Docetaxel vs. Best Supportive Care (BSC).  <i>Hinweis: Nach einer sehr hohen Toxizitätsrate unter Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>, wurde die Dosierung auf 75 mg/m<sup>2</sup> gesenkt. 81% Patienten in der BSC Gruppe befanden sich in Stadium IV, verglichen mit 76% in der Chemotherapie-Gruppe. In beiden Gruppen hatten ca. 75% lediglich eine chemotherapeutische Behandlung zuvor bekommen.</i></li> <li>• <u>Überleben:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Es zeigte sich unter Docetaxel eine Verlängerung des Überleben von 2.4 Monaten [Median: 7.0 Monate (5.9 für 100 mg/m<sup>2</sup> und 7.0 für 75 mg/m<sup>2</sup>) vs. 4.6 Monate].</li> <li>○ Die Überlebensrate unter Docetaxel lag nach einem Jahr bei 29% Patienten (19% für die 100 mg/m<sup>2</sup> subgruppe und 37% für die 75 mg/m<sup>2</sup> subgruppe) vs. 19% unter BSC.</li> </ul> </li> <li>• <u>Mortalität:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 6 Patienten (5 in der hohen Dosierung und 1 Patient in der niedrigeren Dosierung) unter der Chemotherapie starben innerhalb von 30 Tagen an Ursachen, die nicht im Zusammenhang mit einer progressiven Erkrankung standen: fatale Neutropenien und/ oder Pneumonien.</li> </ul> </li> <li>• <u>Lebensqualität:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nicht in diesem Review berücksichtigt (<i>Hinweis: Berichtet in Sheperd 2000</i>).</li> </ul> </li> <li>• <u>Response:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ca. 6 % der Patienten unter der Chemotherapie erreichten ein partielles Ansprechen, während 0% ein komplettes Ansprechen aufwiesen. Die Gesamtdauer des Ansprechens betrug dabei 26.1 Wochen (basierend auf 84 Patienten).</li> </ul> </li> </ul>
---	---

	<p><u>Nebenwirkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 Patienten starben innerhalb von 30 Tagen unter der Chemotherapie (5 in der hochdosierten und 1 Patient in der niedrig dosierten) aufgrund von tödlichen Neutropenien und Pneumonien.</li> <li>• Hämatologische Nebenwirkungen inkl. Grad 3-4 Neutropenien, kamen allgemein bei 76% der Patienten unter Docetaxel (86% bei 100 mg/m<sup>2</sup> und 67% bei 75 mg/m<sup>2</sup>).</li> <li>• Febrile Neutropenien kamen bei 22% (N=11) unter Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> vor und bei 1.8% (N=1) in der niedrigeren Dosierung.</li> <li>• Grad 3-4 Anämien kamen bei 16.3% in der Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> und bei 5.5% unter der niedrigeren Dosierung vor.</li> <li>• Zusätzlich traten häufiger nicht hämatologische Nebenwirkungen unter der Chemotherapie im Vergleich zu BSC auf. Dabei Asthenie (100 mg/m<sup>2</sup>: 61.2%; 75mg/m<sup>2</sup>: 54.5%), Diarrhö (100 mg/m<sup>2</sup>: 30.6%; 75mg/m<sup>2</sup>: 36.4%), Fieber (100 mg/m<sup>2</sup>: 36.7%; 75mg/m<sup>2</sup>: 61.8%), Infektionen (100 mg/m<sup>2</sup>: 36.7%; 75mg/m<sup>2</sup>: 30.9%); Übelkeit (100 mg/m<sup>2</sup>: 34.7%; 75,g/m<sup>2</sup>: 36.4%), neurosensorische Veränderungen (100 mg/m<sup>2</sup>: 26.5%; 75mg/m<sup>2</sup>: 20%), pulmonale Toxizitäten (100 mg/m<sup>2</sup>: 53.1%; 75mg/m<sup>2</sup>: 38.2%), Stomatitis (100 mg/m<sup>2</sup>: 26.5%; 75mg/m<sup>2</sup>: 25.5%), Erbrechen (100 mg/m<sup>2</sup>: 26.5%; 75mg/m<sup>2</sup>: 23.6%).</li> <li>• Wenn nur Nebenwirkungen mit Grad 3-4 berücksichtigt wurden, waren die Häufigkeiten unter der Chemotherapie höher, im Vergleich zu BSC (<i>Hinweis: Wenn auch allgemein niedriger</i>).</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unzureichende Informationen über die Methode der Randomisierung und der verdeckten Zuteilung.</li> <li>• Unzureichende Informationen über Studienabbrüche.</li> <li>• Kleiner Stichprobenumfang in der Studie.</li> <li>• Daten zur Lebensqualität nicht vorhanden.</li> </ul> <p><sup>1</sup>Komplettes Ansprechen: 'total disappearance of all known disease, over a period of at least 4 weeks.'</p> <p><sup>2</sup>Partielles Ansprechen: 'in the case of bi-dimensionally measurable disease, reduction of at least 50% in the sum of the products of the greatest perpendicular diameters of all measurable lesions, determined through two observations not more than 4 weeks apart. In the case of uni-dimensionally measurable disease, reduction of at least 50% in the sum of the greatest diameters of all lesions, determined through two observations not more than 4 weeks apart.'</p>
<p>Debaldo et al. 2009: <b>Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease.</b></p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs mit einer Metaanalyse.</p> <p><b>Population:</b> Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom.</p> <p><b>Vergleich:</b> Monochemotherapie (jede) <b>vs.</b> eine Kombinationschemotherapie <u>bzw.</u> eine Kombinationschemotherapie <b>vs.</b> eine Dreifachkombinationschemotherapie</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primärer Endpunkt:</u> Ansprechrage</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Überleben; Nebenwirkungen (Grad 3-4)</li> </ul> <p><b>Ergebnisse (basierend auf 65 Studien mit insgesamt 13601 Patienten):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Zweifachkombinationschemotherapie vs. Monochemotherapie:</u> Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie hinsichtlich der Ansprechrage (OR: 0.42, 95%KI: 0.37 -0.47, P &lt; 0.001) und der 1-Jahres Überlebensrate (OR: 0.80, 95% KI 0.70 - 0.91, P &lt; 0.001). Der mediane Überlebens Ratio lag bei 0.83 (95% KI 0.79 - 0.89, P &lt; 0.001).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Zweifachkombinationstherapie vs. Dreifachkombinationstherapie:</u> Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter der Dreifachkombinationstherapie hinsichtlich der Ansprechrate (OR: 0.66, 95% KI 0.58 - 0.75, P &lt; 0.001), nicht jedoch für die 1-Jahres Überlebensrate.</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hohes Maß an fehlenden Daten.</li> <li>• Teils hohe Heterogenität zwischen den Studien.</li> <li>• Bei der Analyse zur Überlebensrate, wurde der Median anstatt der Hazard Ratio (basierend auf individuellen Daten) genutzt.</li> </ul>
--	--

<p>Lester et al. 2009: <b>Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer.</b></p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs mit Metaanalyse.</p> <p><b>Population:</b> Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzellige Lungenkarzinom plus thorakaler Symptome</p> <p><b>Vergleich:</b> Verschiedene palliative Radiotherapieregime</p> <p><b>Endpunkte:</b> Verbesserung der bedeutsamen thorakalen Symptome, Nebenwirkungen (kurzzeitige und langzeitige) , Lebensqualität, Überleben</p> <p><b>Ergebnisse</b> (<u>Hinweis:</u> Aufgrund der hohen Heterogenität zwischen den Studien, wurde keine gepoolte Analyse durchgeführt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigte sich keine belastbare Evidenz hinsichtlich einer Verbesserung der thorakalen Symptome, wenn jedes Radiotherapieregime untersucht wurde.</li> <li>• Höher dosierte Behandlungen zeigten eine höhere Nebenwirkungsrate, vor allem hinsichtlich Speiseröhrendzündungen.</li> <li>• Es zeigte sich unter einer höher dosierten Radiotherapie, bei Patienten mit einem besseren Gesundheitszustand, ein moderater Anstieg hinsichtlich der Überlebensrate (5% nach einem Jahr und 3% nach 2 Jahren).</li> <li>• Einige Regime waren mit einem erhöhten Risiko an Strahlenmyelitis assoziiert.</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapien oder eine Kombinationstherapie wurde nicht untersucht.</li> <li>• Teils hohe Heterogenität zwischen den Studien.</li> <li>• Kleiner Stichprobenumfang in den Studien.</li> <li>• Keine Angaben zur Lebensqualität.</li> </ul>
--	--

**Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte**

<p>Al-Saleh et al. 2012: <b>Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis.</b></p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p><b>Vergleich:</b> Pemetrexed vs. andere Behandlungen oder Placebo</p> <p><b>Endpunkte:</b> Gesamtüberleben, Nebenwirkungen</p> <p><b>Ergebnisse (basierend auf 5 Studien):</b> <u>Hinweis:</u> Vier Studien wurden im Erstlinientherapiebereich durchgeführt, eine Studie als Zweitlinientherapie und eine als Erhaltungstherapie).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens unter Pemetrexed gegenüber Kontrolle (HR: 0.89; 95%KI: 0.80-0.99). Dieser vorteilhafte Effekt, war jedoch auf <u>nicht-Plattenepithelkarzinom</u> Patienten beschränkt (HR: 0.82; 95%KI: 0.73-0.91).</li> <li>• Pemetrexed zeigte keinen stat. signifikanten Vorteil gegenüber anderen Chemotherapien, bei Patienten <u>mit</u> einem Plattenepithelkarzinom.</li> </ul>
---	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebenwirkungen: Es zeigten sich in allen Studien weniger Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Pemetrexed. <u>Insbesondere:</u> Eine niedrigere Rate an hämatologischen Nebenwirkungen. Stat. signifikant weniger Neutropenien (OR: 0.41; 95%KI: 0.18-0.93). Zusätzlich eine höhere, jedoch nicht stat. signifikante Alaninaminotransferase (OR: 11.68; 95%KI: 0.64-212.19). Kein Unterschied zwischen den Interventionen hinsichtlich der Inzidenz an Anämien.</li> <li>• <u>Studie von Hanna et al. 2004 → Vergleich Docetaxel vs. Pemetrexed in der Zweitlinientherapie:</u> Es zeigte sich kein stat. signifikanter Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens unter Pemetrexed gegenüber Docetaxel (75mg/m<sup>2</sup>).</li> </ul>
<p>McLeod et al. 2009 (HTA): <b>Erlotinib for the treatment of relapsed non-small cell lung cancer.</b></p>	<p><b>Indikation:</b> Behandlung bei rückfälligen NSCLC</p> <p><b>Ergebnisse (basierend auf einer Studie (RCT)):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich in der Studie: Erlotinib vs. Placebo.</li> <li>• Es zeigte sich ein stat. signifikanter Anstieg um 42.5% hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens gegenüber Placebo (HR: 0.70; 6.7 Monate vs. 4.7 Monate; p&lt;0.001).</li> <li>• Das Progressionsfreie Überleben war stat. signifikant länger unter einer Erlotinib Therapie (2.2. Monate vs. 1.8 Monate; p&lt;0.001; HR: 0.61).</li> <li>• Die Gesamtansprechrage war stat. signifikant höher unter Erlotinib (8.9% vs. 0.9%; p&lt;0.001).</li> <li>• Die meisten Patienten erfuhren nicht-hämatologische Behandlungsassoziierte Nebenwirkungen: Darunter traten am meisten Hautausschläge (76%) und Durchfälle (55%) auf.</li> <li>• <u>Hinweis:</u> Da zurzeit keine direkt vergleichenden Studien zu Erlotinib mit anderen Chemotherapien existieren, hat der Hersteller einen indirekten Vergleich durchgeführt (Verfahren nicht weiter beschrieben). Hier wurde Erlotinib gegenüber Docetaxel verglichen. Es zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit, bei jedoch geringeren Nebenwirkungen unter Erlotinib, insbesondere febrile Neutropenien.</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine direkt vergleichenden Studien zu Erlotinib mit anderen Chemotherapien.</li> <li>• Heterogenität zwischen den Studien für den indirekten Vergleich hinsichtlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patientenkollektiv bei Erlotinib (Alter)</li> <li>○ Therapielinie</li> <li>○ Performance Status der Patienten</li> </ul> </li> </ul>
<p>Qi et al. 2011: <b>The Role of Vandetanib in the Second-Line Treatment for advanced non-small-cell-lung cancer: A Meta-Analysis of four randomized controlled trials.</b></p>	<p><b>Vergleich:</b> Vandetanib vs. „Standard Zweitlinientherapie“ (inkl. Docetaxel, Pemetrexed, Erlotinib, Gefitinib)</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Nebenwirkungen, Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrage</li> </ul> <p>Ergebnisse (basierend auf 4 Studien, 1 Phase II und 2 Phase III Studien; N(total)=3292 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Folgende Vergleiche wurden in den Studien durchgeführt:</u> Vandetanib+Docetaxel vs. Docetaxel (Phase III); Vandetanib vs. Erlotinib (Phase III) Pemetrexed+Vandetanib vs. Pemetrexed (Phase III); Vandetanib + Docetaxel vs. Docetaxel (Phase II).</li> <li>• Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigte sich ein grenzwärtiger stat. signifikanter Vorteil unter einer Vandetanib Therapie hinsichtlich des PFS (HR: 0.91; 95%KI: 0.83-1.00; p=0.039).</li> <li>• Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Vandetanib Therapie hinsichtlich der Gesamtansprechrates (RR: 1.49; 95%KI: 1.04-2.14; p=0.02), bei jedoch gleichzeitig stat. signifikanter Heterogenität zwischen den Studien (p=0.029).</li> <li>• Es zeigten sich stat. signifikant weniger Anämien (Grad 3-4) unter einer Therapie mit Vandetanib (p=0.0001). Alle anderen Nebenwirkungen traten im vergleichbaren Maße auf.</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiede in den Studien hinsichtlich: Histologie des NSCLC, Arzneimittel, Einschlusskriterien, Behandlungsschemata.</li> <li>• Analyse basiert nicht auf individuellen Daten.</li> </ul>
<p>Qi et al. 2012: <b>Effectiveness and safety of pemetrexed-based doublet versus pemetrexed alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.</b></p>	<p><b>Vergleich:</b> Pemetrexed-basierte Kombinationschemotherapie vs. Pemetrexed Monochemotherapie.</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrates, Nebenwirkungen (Grad 3-4)</li> </ul> <p><b>Ergebnisse (basierend auf 5 RCTs; N(total)= 1.186 Patienten):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>In den Studien wurden folgende Vergleiche durchgeführt:</u> Vandetanib + Pemetrexed vs. Pemetrexed (Phase III); Pemetrexed + Carboplatin vs. Pemetrexed (Phase II); Pemetrexed + Enzastaurin vs. Pemetrexed (Phase II); Pemetrexed + Matuzumab vs. Pemetrexed (Phase II); Pemetrexed + Bortezomib vs. Pemetrexed vs. Bortezomib (Phase II).</li> <li>• Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Pemetrexed-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber der Monochemotherapie hinsichtlich des PFS (HR: 0.82, 95%KI: 0.71–0.95, p=0.007) und der Gesamtansprechrates (OR: 2.39, 95% KI: 1.58–3.62, p=0.000).</li> <li>• Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens.</li> <li>• Es traten stat. signifikant mehr Neutropenien (Grad 3-4) (OR: 2.3, 95% KI: 1.4–3.77, p = 0.001), Thrombozytopenien (OR: 6.41, 95% KI: 2.57–16.0, p = 0.000) und Leukopenien (OR: 2.45, 95% KI: 1.13–5.34, p = 0.024) unter einer Pemetrexed-basierten Kombinationschemotherapie auf.</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiedliche Behandlungsschemata.</li> <li>• Verblindung nicht immer durchgeführt.</li> <li>• Kleiner Stichprobenumfang in den Studien.</li> </ul>
<p>Di Maio et al. 2009: <b>Meta-Analysis of Single-Agent Chemotherapy Compared with combination Chemotherapy as Second-Line Treatment of advanced non-small-cell lung cancer.</b></p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs mit Metaanalyse.</p> <p><b>Vergleich:</b> Kombinationschemotherapie vs. Monochemotherapie</p> <p><b>Endpunkte:</b> Gesamtüberleben, Ansprechrates, progressionsfreies Überleben, Nebenwirkungen</p> <p><b>Ergebnisse (basierend auf 6 Studien mit 847 Patienten):</b></p> <p><u>Allgemein:</u> 2 Studien der Phase III und 4 Studien der Phase II. 90% der Patienten hatten einen PS von 0 oder 1; 80% der Patienten hatten vorher eine platinbasierte Chemotherapie erhalten. Alle, bis auf eine Studie, Studien testeten eine von der Erstlinientherapie abweichende Therapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gesamtüberleben:</u> Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ansprechrate:</b> Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Kombinationschemotherapie (15.1% vs. 7.1%; p=0.0004).</li> <li>• <b>Progressionsfreies Überleben:</b> Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationschemotherapie (14 Wochen vs. 11.7 Wochen; p=0.0009; HR: 0.79; 95%KI: 0.68-0.91).</li> <li>• <b>Nebenwirkungen:</b> Es traten stat. signifikant mehr hämatologische (41% vs. 25%; p&lt;0.0001) und nicht-hämatologische Nebenwirkungen (28% vs. 22%; p=0.034) Grad 3-4 unter der Kombinationschemotherapie auf.</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiede in den Behandlungsschemata.</li> </ul>
<p>Qi &amp; Yao 2011: <b>Meta-analysis of Docetaxel-based doublet versus docetaxel alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer.</b></p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs bis März 2011.</p> <p><b>Population:</b> Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC</p> <p><b>Vergleich:</b> Docetaxel Kombinationschemotherapie vs. Docetaxel Monochemotherapie</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primärer Endpunkt:</b> Gesamtüberleben</li> <li>• <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrage, 1-Jahres Überlebensrate, Nebenwirkungen (Grad 3-4)</li> </ul> <p><b>Ergebnisse (basierend auf 8 Studien mit N=2126 Patienten):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Allgemein:</b> Die untersuchten AM waren: <i>Vandetanib+Docetaxel vs. Docetaxel; Docetaxel+Gemcitabin oder Vinorelbin vs. Docetaxel; Docetaxel+Irinotecan vs. Docetaxel; Docetaxel+Gemcitabin vs. Docetaxel; Docetaxel+Carboplatin vs. Docetaxel; Vandetanib+Docetaxel vs. Docetaxel; Docetaxel+Irinotecan vs. Docetaxel; Docetaxel+S-1 vs. Docetaxel.</i></li> <li>• Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens.</li> <li>• Es zeigten sich stat. signifikante Vorteile unter einer Docetaxel Kombinationstherapie hinsichtlich der Gesamtansprechrage (OR: 1.42; 95%KI: 1.13-1.80; p=0.03) und dem progressionsfreien Überleben (OR: 0.81; 95%KI: 0.69-0.96; p=0.013).</li> <li>• Es traten stat. signifikant mehr Grad 3-4 Neutropenien (OR: 1.2; 95%KI: 1.00-1.45; p=0.05), Thrombozytopenien (OR: 4.53; 95%KI: 1.75-11.75; p=0.002) und Durchfälle (OR: 1.78; 95%KI: 1.16-2.74; p=0.008) unter der Kombinationschemotherapie auf, wenn verglichen wird mit einer Docetaxel Monotherapie. Andere Nebenwirkungen traten in vergleichbarem Maße zwischen den Interventionen auf.</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurden sowohl Phase II als auch Phase III Studien eingeschlossen.</li> <li>• Unterschiede in den Behandlungsschemata.</li> <li>• Kleiner Stichprobenumfang in den Studien.</li> </ul>
<p>Jiang et al. 2011: <b>Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials.</b></p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs bis 2009.</p> <p><b>Population:</b> NSCLC Patienten im Stadium IIIB oder IV, die vorher mind. eine Chemotherapie erhalten haben.</p> <p><b>Vergleich:</b> Gefitinib vs. Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>)</p> <p><b>Endpunkte:</b> Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrage, Lebensqualität, Nebenwirkungen</p> <p><b>Ergebnisse (basierend auf 4 Studien mit N(total)= 2257 Patienten):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des PFS.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigten sich stat. signifikante Vorteile unter einer Therapie mit Gefitinib hinsichtlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Der Gesamtansprechrates (RR: 1.58; 95%KI: 1.02-2.45; p=0.04), bei jedoch gleichzeitig stat. signifikanter Heterogenität zwischen den Studien.</li> <li>○ Der Lebensqualität (verschiedene Methoden, nicht gepoolt), wenn verglichen wird mit Docetaxel (<i>Hinweis: Es zeigte sich jedoch keine Symptomverbesserung unter Gefitinib gegenüber Docetaxel</i>).</li> <li>○ Den Nebenwirkungen: Stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Docetaxel hinsichtlich Grad 3-4 Neutropenien (OR: 0.02; 95%KI: 0.01-0.03) und Erschöpfungssymptomen (OR: 0.47; 95%KI: 0.32-0.70). Stat. signifikant mehr Grad 3-4 Hautausschläge unter Gefitinib gegenüber Docetaxel (OR: 2.87; 95%KI: 1.24-6.63).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse basiert nicht auf individuellen Daten.</li> <li>• Eine Phase II Studie (ansonsten: Phase III Studien).</li> <li>• Zwei Studien aus Korea und Japan.</li> </ul>
--	--

<b>Relevante Primärstudien</b>	
--------------------------------	--

<p>Fossella et al. 2000: <b>Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide on Patients with advanced non-small lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens.</b></p>	<p><b>Design:</b> 3-armiger RCT (Phase III) → TAX 320 <i>Hinweis: Vorherige Behandlung mit Paclitaxel erlaubt.</i></p> <p><b>Population:</b> Patienten (ECOG PS: 0-2) mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, bei denen eine vorherige Platinbasierte Chemotherapie versagt hatte.</p> <p><b>Vergleich:</b> Docetaxel (100mg/m<sup>2</sup> oder 75mg/m<sup>2</sup>) vs. Vinorelbin oder Ifosfamid</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Ansprechrate, Zeit bis zur Progression, Nebenwirkungen, Lebensqualität</li> </ul> <p><b>Ergebnisse (basierend auf 373 Patienten):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allgemein: Ca. 90% der Patienten hatten NSCLC Stadium IV.</li> <li>• Hinsichtlich der Gesamtansprechrates zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Docetaxel Therapie (beide Dosierungen → 100 mg/m<sup>2</sup>= 10.8% (p= 0.001) und 75mg/m<sup>2</sup>=6.7 (p= 0.036) vs. 0.8% für die Komparatoren).</li> <li>• Es zeigte sich, dass Patienten unter einer Docetaxel, eine stat. signifikant längere Zeit bis zur Progression aufwiesen (p=0.46) und zusätzlich ein verlängertes progressionsfreies Überleben zeigten (p=0.005).</li> <li>• Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens, jedoch war die 1-Jahres Überlebensrate unter Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> stat. signifikant höher, verglichen mit den Komparatoren (32% vs. 19%; p=0.025).</li> <li>• Es traten stat. signifikant mehr Neutropenien (Grad 3-4) unter einer Docetaxel Therapie auf [77% (100mg/m<sup>2</sup>) bzw. 54% (75mg/m<sup>2</sup>) vs. 31%].</li> <li>• Es traten stat. signifikant mehr febrile Neutropenien (Grad 4) unter einer Docetaxel Therapie auf [12% (100mg/m<sup>2</sup>) bzw. 8% (75mg/m<sup>2</sup>) vs. 1%].</li> <li>• Andere Nebenwirkungen unterschieden sich nicht stat. signifikant zwischen den Interventionen bzw. waren numerisch vermehrt unter einer Therapie mit Docetaxel.</li> </ul>
<p>Shepherd et al. 2000: <b>Prospective Randomized Trial of Docetaxel versus</b></p>	<p><b>Design:</b> RCT (Phase III) → TAX 317 <i>Hinweis: Keine vorherige Behandlung mit Paclitaxel erlaubt.</i></p> <p><b>Population:</b> Nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom Patienten mit einem Perfor-</p>

<p><b>Best supportive Care in Patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy.</b></p> <p><i>Für Lebensqualität siehe auch: Dancey et al. 2003: <b>Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial (TAX 317).</b></i></p>	<p>mance Status von 0-2, die sich in einem Krankheitsstadium IIIB/IV befinden. Diese Patienten wiesen messbare oder beurteilbare Läsionen auf und hatten vorab eine / mehrere Zyklen einer Platinbasierten Chemotherapie bekommen.</p> <p><b>Vergleich:</b> Docetaxel (100mg/m<sup>2</sup> oder 75mg/m<sup>2</sup>) vs. BSC</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Ansprechrate, Zeit bis zur Progression, Nebenwirkungen, Lebensqualität</li> </ul> <p><b>Ergebnisse (basierend auf 103 Patienten):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allgemein: Die Mehrheit der Patienten befanden sich im Krankheitsstadium IV, hatten eine oder 2 vorherige Chemotherapien und ca. 25% wiesen eine ECOG PS von 2 auf.</li> <li>• Von 84 Patienten mit messbaren Läsionen erreichten 6 (7.1%) ein partielles Ansprechen (3 je Dosierung).</li> <li>• Es zeigte sich eine stat. signifikant längere Zeit bis zur Progression unter einer Docetaxel Therapie (10.6 vs. 6.7 Wochen; p&lt;0.001).</li> <li>• Es zeigte sich ein stat. signifikant längeres medianes Überleben unter einer Docetaxel Therapie (7.0 vs. 4.6 Monate; p=0.047).</li> <li>• Der Unterschied war dabei stat. signifikant größer unter der Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> Dosierung (7.5 vs. 4.6 Monate; p=0.010; 1-Jahres Überleben: 37% vs. 11%; p=0.003).</li> <li>• Febrile Neutropenien traten bei 11 Patienten unter Docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> (3 Patienten davon starben) und bei einem Patienten mit Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> auf. Andere Nebenwirkungen kamen im vergleichbaren Maße vor.</li> <li>• Alle Lebensqualitätsparameter zeigten einen vorteiligen Effekt unter Docetaxel: Stat. signifikant bei Fatigue (p=0.06) und der Schmerzkontrolle (p=0.006; <u>Hinweis:</u> Bei separater Betrachtung der Dosierungen, zeigt sich dieser stat. signifikant vorteiliger Effekt unter Docetaxel 100mg/m<sup>2</sup>, nicht aber unter der 75mg/m<sup>2</sup> Dosierung). Patienten unter Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> zeigten stat. signifikant weniger Gewichtsverlust ≥10% und zeigten eine geringere Verschlechterung im Performance Status (p&lt;0.05).</li> </ul>
<p>Hanna et al. 2004: <b>Randomized Phase III Trial of Pemetrexed versus Docetaxel in Patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy.</b></p>	<p><b>Design:</b> Phase III, Nicht-Unterlegenheitsstudie</p> <p><b>Vergleich:</b> Pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) vs. Docetaxel (75mg/m<sup>2</sup>).</p> <p><b>Population:</b> Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC Stadium III/IV (PS: 0-2), die vorab <u>eine</u> Chemotherapie bekommen haben.</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Ansprechraten, Nebenwirkungen, Lebensqualität, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Therapieversagen, Zeit bis zu einer progressiven Erkrankung, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens</li> </ul> <p><b>Ergebnisse (basierend auf N=571 Patienten):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich der Wirksamkeitseindpunkte. Die 1-Jahres Überlebensrate lag bei beiden Interventionen bei 29.7%.</li> <li>• Es traten stat. signifikant mehr Grad 3-4 Neutropenien (40.2% vs. 5.3%; p&lt;0.001), febrile Neutropenien (12,7% vs. 1.9%; p&lt;0.001), Neutropenien mit Infektionen (3.3% vs. 0%; p=0.004), Hospitalisierungen durch neutropenisches Fieber (13.4% vs. 1.5%; p&lt;0.001) und Alopezien (alle Grade; 37.7% vs. 6.4%; p&lt;0.001) unter Docetaxel auf, verglichen mit Pemetrexed.</li> <li>• Die Lebensqualitätsparameter hinsichtlich Anorexie, Erschöpfung, Hämoptysis und Schmerz, zeigten vergleichbare Verbesserungen.</li> </ul>

### Institutionelle Hinweise

NICE 2007: **Pemetrexed for the treatment of non-small-cell-lung cancer.**

- The Committee concluded that erlotinib could not be considered a cost-effective use of NHS resources when compared with BSC. The Committee concluded that it could recommend erlotinib only in patients eligible for docetaxel treatment and only when the overall treatment costs of the two treatments were equalized and after a discussion between the responsible clinician and patient about the potential benefits and adverse effects of each treatment.

NICE 2007: **Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer.**

- The Committee concluded that pemetrexed would not be a cost-effective use of NHS resources when compared with either docetaxel or BSC. After considering all the evidence available, the Committee concluded that pemetrexed could not be recommended for the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC.

## Detaillierte Recherchestrategie:

Cochrane Library am 30.03.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	<u>MeSH descriptor Carcinoma, Non-Small-Cell Lung explode all trees</u>	<u>1877</u>
#2	<u>(non small cell lung cancer):ti, ab,kw or (non small cell lung carcinoma):ti,ab,kw</u>	<u>3635</u>
#3	<u>(advanced): ti,ab,kw or (metastatic):ti,ab,kw</u>	<u>23232</u>
#4	<u>(#1 OR #2)</u>	<u>3635</u>
#5	<u>(#3 AND #4)</u>	<u>1845</u>
#6	<u>(#5) from 2007 to 2012</u>	<u>530</u>
#7	<u>(advanced)</u>	<u>25194</u>
#8	<u>(#1 AND #7)</u>	<u>1007</u>
#9	<u>(#3) from 2007 to 2012</u>	<u>399</u>

Cochrane Reviews [14] | Other Reviews [42] | Trials [308] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [24] | Economic Evaluations [14] | Cochrane Groups [0]

→ In die Datenbank importiert: 14 Cochrane Reviews, 40 Other Reviews, 24 Tech. Assessments.

MEDLINE (PubMed) am 02.04.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	<u>Search "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]</u>	<u>25334</u>
#2	<u>Search Non-Small-Cell Lung Cancer [Title/Abstract]</u>	<u>21934</u>
#3	<u>Search (#1) OR #2</u>	<u>30717</u>
	<u>Search anaplastic lymphoma kinase-positive[Title/Abstract]</u>	<u>63</u>
	<u>Search ALK-positive[Title/Abstract]</u>	<u>335</u>
#5	<u>Search (advanced[Title/Abstract]) OR metastatic[Title/Abstract]</u>	<u>325375</u>
#7	<u>Search (#5) AND #3</u>	<u>9366</u>
#8	<u>Search (#5) AND #3 Limits: Meta-Analysis, Technical Report</u>	<u>113</u>
#9	<u>Search (#7) AND #3 Limits: Systematic Reviews</u>	<u>357</u>
#10	<u>Search (#8) OR #9</u>	<u>357</u>
#11	<u>Search HTA[Title/Abstract]</u>	<u>1144</u>

#12	<u>Search technology assessment[Title/Abstract]</u>	<u>2822</u>
#13	<u>Search technology report[Title/Abstract]</u>	<u>13</u>
#14	<u>Search systematic review[Title/Abstract]</u>	<u>30177</u>
#15	<u>Search (meta-analysis[Title/Abstract]) OR meta-analyt*[Title/Abstract]</u>	<u>36031</u>
#16	<u>Search (meta[Title/Abstract]) AND analysis[Title/Abstract]</u>	<u>38046</u>
#17	<u>Search (meta[Title/Abstract]) AND analyt*[Title/Abstract]</u>	<u>3316</u>
#18	<u>Search ((((((#11) OR #12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17</u>	<u>64185</u>
#19	<u>Search (#18) AND #7</u>	<u>206</u>
#20	<u>Search (#19) OR #10</u>	<u>409</u>
#21	<u>Search (#19) OR #10 Limits: Publication Date from 2007 to 2012</u>	<u>208</u>

➔ Nach Dublettenkontrolle wurden 199 Reviews in die RefMan-Datenbank importiert.

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 02.04.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	<u>Search "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]</u>	<u>25334</u>
#4	<u>Search Non-Small-Cell Lung Cancer [Title/Abstract]</u>	<u>21934</u>
#5	<u>Search (#3) OR #4</u>	<u>30704</u>
#6	<u>Search (advanced[Title/Abstract]) OR metastatic[Title/Abstract]</u>	<u>325375</u>
#7	<u>Search (#5) AND #6</u>	<u>9366</u>
#8	<u>Search (#5) AND #6 Limits: Practice Guideline, Guideline, Publication Date from 2007 to 2012</u>	<u>12</u>

➔ nach Dublettenkontrolle wurden keine zusätzlichen Treffer in Datenbank aufgenommen.

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des NICE und NHSC (ggf. weitere HTA- und Leitlinien-Organisationen, Fachgesellschaften und mit der freien Internetsuche ...) per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen Carcinoma, Non-Small-Cell Lung, Non-Small-Cell Lung Cancer und Non-Small-Cell Lung Carcinoma in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 266 Dokumente/ Quellen.

## Referenzliste:

**Al-Saleh K, Quinton C, Ellis PM.** Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis. *Curr Oncol* 2012; 19 (1): e9-e15.

**Azzoli CG, Giaccone G, Temin S.** American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract* 2010; 6 (1): 39-43.

**Bonfill C, X, Serra C, Sacristan M, Nogué M, Losa F, Montesinos J.** Second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; (4): CD002804.

**Cheng S, Haynes AE, Robinson A, Ung YC.** Pemetrexed Monotherapy for the Maintenance Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with Non-Squamous Histology. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=88769>, Zugriff am 02.04.2012 2011.

**D'Addario G, Fruh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, Felip E.** Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5 v116-v119.

**Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS.** Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 2004; 43 (2): 183-94.

**Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, Syz N, Soria JC, Le CT, Pignon JP.** Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (4).

**Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft.** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie. AWMF Leitlinien-Register Nr 002-007 [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-007\\_S3\\_Praevention\\_\\_Diagnostik\\_\\_Therapie\\_und\\_Nachsorge\\_des\\_Lungenkarzinoms\\_lang\\_02-2010\\_02-2015.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007_S3_Praevention__Diagnostik__Therapie_und_Nachsorge_des_Lungenkarzinoms_lang_02-2010_02-2015.pdf) Zugriff am 30.03.2012 2010.

**Di Maio M., Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wouters FM, Gebbia V, Smit EF, Morabito A, Gallo C, Perrone F, Gridelli C.** Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (11): 1836-43.

**Dutch Lung Cancer Study Group.** Niet kleincellig longcarcinoom. Nation-wide guideline, Version 1.0. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) [http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn\\_id=396](http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=396), Zugriff am 30.03.2012 2004.

**Dutch Lung Cancer Study Group.** Niet-kleincellig longcarcinoom, version 2.0. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) <http://www.oncoline.nl/niet-kleincellig-longcarcinoom>, Zugriff am 30.03.2012 2011.

**Feld R, Sridhar SS, Shepherd FA, Mackay JA, Evans WK, and the Lung Cancer Disease Site Group (DSG).** Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors, Gefitinib (Iressa®) and Erlotinib (Tarceva®), in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebc7-9s.pdf>, Zugriff am: 03.04.2012 2006.

**Felip E, Gridelli C, Baas P, Rosell R, Stahel R.** Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy: 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. *Ann Oncol* 2011; 22 (7): 1507-19.

**Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, Kalman L, Miller V, Lee JS, Moore M, Gandara D, Karp D, Vokes E, Kris M, Kim Y, Gamza F, Hammershaimb L.** Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18 (12): 2354-62.

**Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, de MF, von PJ, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA, Jr.** Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22 (9): 1589-97.

**Jiang J, Huang L, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q.** Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 2011; 50 (4): 582-8.

**Lester JF, Macbeth F, Toy E, Coles B.** Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer, Status: 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; (4): CD002143.

**McLeod C, Bagust A, Boland A, Hockenhull J, Dundar Y, Proudlove C, Davis H, Green J, Macbeth F, Stevenson J, Walley T, Dickson R.** Erlotinib for the treatment of relapsed non-small cell lung cancer. *Health Technol Assess* 2009; 13 Suppl 1 41-7.

**National Health and Medical Research Council.** Lung Cancer - Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Management. [http://www.nhmrc.gov.au/\\_files\\_nhmrc/publications/attachments/cp97.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp97.pdf), Zugriff am 30.03.2012 2004.

**National Institute for Health and Clinical Excellence.** Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer, Stand: 2010. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009.

**National Institute for Health and Clinical Excellence.** Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2010.

**Noble J, Ellis P, Mackay JA, Evans WK, and members of the Lung Cancer Disease Site Group (DSG).** Second-line or Subsequent Systemic Therapy for Recurrent or Progressive Non-Small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebc7-9s.pdf>, Zugriff am: 03.04.2012 2006.

**Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR.** American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2): 330-53.

**Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Yao Y.** The role of vandetanib in the second-line treatment for advanced non-small-cell-lung cancer: a meta-analysis of four randomized controlled trials. *Lung* 2011; 189 (6): 437-43.

**Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Yao Y.** Effectiveness and safety of pemetrexed-based doublet versus pemetrexed alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012.

**Qi WX, Shen Z, Yao Y.** Meta-analysis of docetaxel-based doublet versus docetaxel alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69 (1): 99-106.

**Shepherd FA, Douillard JY, Blumenschein GR, Jr.** Immunotherapy for non-small cell lung cancer: novel approaches to improve patient outcome. *J Thorac Oncol* 2011; 6 (10): 1763-73.

**Stahel R, Thatcher N, Fruh M, Le PC, Postmus PE, Sorensen JB, Felip E.** 1st ESMO Consensus Conference in lung cancer; Lugano 2010: small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011; 22 (9): 1973-80.