



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Alectinib

Vom 21. Juni 2018

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten	17
4. Verfahrensablauf	17
5. Beschluss.....	19
6. Anhang.....	29
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	29
B. Bewertungsverfahren	36
1. Bewertungsgrundlagen.....	36
2. Bewertungsentscheidung	36
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	36
2.2 Nutzenbewertung.....	36
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens... 37	
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	38
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	41
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	42
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	42
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	44
5.1 Stellungnahme der Roche Pharma GmbH	44
5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzeschaft.....	83
5.3 Stellungnahme der Takeda GmbH.....	112
5.4 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	125
5.5 Stellungnahme der medac GmbH.....	132
5.6 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA	138

5.7	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH.....	147
5.8	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	156
5.9	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	170
5.10	Stellungnahme der DGHO.....	177
5.11	Stellungnahme des vfa	202
D.	Anlagen	207
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	207
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	232

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Am 18. Dezember 2017 hat Alectinib (Alecensa®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO am 21. Dezember 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. April 2018 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Alectinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Alectinib (Alecensa®) gemäß Fachinformation

Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Crizotinib

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Therapie des fortgeschrittenen, ALK-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms die Wirkstoffe Afatinib, Bevacizumab, Ceritinib, Cisplatin, Crizotinib, Dabrafenib, Docetaxel, Erlotinib, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Nab-Paclitaxel, Necitumumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pemetrexed, Trametinib, Vindesin, Vinorelbin zur Verfügung.

Zudem ist im vorliegenden Anwendungsgebiet Carboplatin im Off-Label-Use verordnungsfähig.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Die Durchführung einer Strahlentherapie als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Ceritinib: Beschluss vom 1. Februar 2018 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK-Mutation, Erstlinie)

Crizotinib: Beschluss vom 16. Juni 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK-Mutation, Erstlinie)

Necitumumab: Beschluss vom 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Dabrafenib: Beschluss vom 19. Oktober 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Trametinib: Beschluss vom 19. Oktober 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten – (Stand: 26.02.2016): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind:

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

zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben. Da ALK-positive, nicht-kleinzellige Lungenkarzinome in der Regel keine EGFR-Mutationen und eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweisen, wurden EGFR-spezifische Therapieoptionen sowie Therapien, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen (hier: Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Necitumumab).

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Für die zielgerichtete Erstlinienbehandlung des ALK-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms stehen die Wirkstoffe Crizotinib und Ceritinib zur Verfügung.

Crizotinib hat am 23. November 2015 die Zulassung für die Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC erhalten und wird mit einem hohen Empfehlungsgrad in aktuellen Leitlinien als ALK-spezifische Erstlinientherapie empfohlen. In der entsprechenden Nutzenbewertung konnte ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) für die Behandlung von Patienten mit ALK-positiven Tumoren festgestellt werden (Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2016).

Aufgrund des eindeutig höheren therapeutischen Nutzens von Crizotinib im Vergleich zur Platin-basierten Chemotherapie für Patienten mit ALK-positiven Tumoren wurde Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt.

Ceritinib hat am 23. Juni 2017 die Zulassung für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms erhalten. In der pivotalen Zulassungsstudie ASCEND-4 wurde Ceritinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) verglichen. Eine direkte vergleichende Studie zwischen Ceritinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib liegt nicht vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogenen Studien waren aufgrund von Unterschieden im Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich zwischen Ceritinib und Crizotinib nicht geeignet. Hierauf basierend hat der G-BA mit Beschluss vom 1. Februar 2018 festgestellt, dass der Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber Crizotinib nicht belegt ist.

Somit stellt Crizotinib die alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet dar.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Alectinib wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der laufenden randomisierten, offenen, kontrollierten Phase III-Studie ALEX heran, in der Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib verglichen wird. Die Studie wurde mit erwachsenen Patienten durchgeführt, welche zuvor keine systemische Therapie erhalten hatten. Die Studienpopulation umfasst sowohl Patienten mit als auch ohne asymptomatische Metastasen im Zentralnervensystem (ZNS) zu Studienbeginn.

Die Patienten in der ALEX-Studie waren im Mittel 55 Jahre alt. Der größte Teil der Patienten (≥ 96 %) wies ein NSCLC im Krankheitsstadium IV auf. Über die Hälfte der Patienten (etwa 60 %) hatte zu Studienbeginn keine ZNS-Metastasen (messbare und nicht-messbare).

Insgesamt wurden 303 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme randomisiert (N = 152 Alectinib; N = 151 Crizotinib). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach der Ethnie, dem ECOG Performance Status und dem Vorliegen von Metastasen im ZNS zu Studienbeginn. Es wurden alle randomisierten Patienten mit der Studienmedikation behandelt. Patienten mit einem isolierten asymptomatischen ZNS-Progress konnten die Behandlung mit der zugewiesenen Studienmedikation nach lokaler Therapie der ZNS-Metastasen fortführen. Unter anderem bei Vorliegen einer systemischen Progression bzw. eines symptomatischen ZNS-Progresses oder inakzeptabler Toxizität wurde die Studienbehandlung beendet und die Patienten konnten nach Ermessen des Prüfarztes und gemäß der lokalen Praxis eine weitere Behandlung erhalten. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Informationen zu den verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation vorgelegt. Von den Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben (N = 68 Alectinib, N = 105 Crizotinib) erhielten 45,6 % bzw. 38,1 % mindestens eine Folgebehandlung. Im Crizotinib-Arm wurden die meisten Patienten (etwa 85 %) mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor, inklusive der ALK-Inhibitoren Ceritinib und Alectinib, weiterbehandelt. Im Alectinib-Arm erhielten etwa gleich viele Patienten eine Behandlung mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (58,1 %) oder einer Platin-basierten Chemotherapie (61,3 %).

Die derzeit noch laufende Studie wird an 98 Zentren in 29 Ländern in Europa, Amerika, Australien und Asien durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zwischen August 2014 und Januar 2016.

Die Studiendauer ist ereignisgesteuert und definiert bis zu dem Zeitpunkt, bei dem etwa 50 % der randomisierten Patienten ein Ereignis im Endpunkt „Gesamtüberleben“ aufweisen. Es liegen zwei Datenschnitte vor. Bei dem ersten Datenschnitt vom 9. Februar 2017 handelt es sich um die präspezifizierte Analyse nach Eintritt von 164 Ereignissen im primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“. Für diesen Datenschnitt liegen Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten vor. Der zweite nicht-präspezifizierte Datenschnitt vom 9. Mai 2017 wurde durch die US Food and Drug Administration (FDA) gefordert und beinhaltet ausschließlich Daten zu unerwünschten Ereignissen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer einen explorativen Datenschnitt vom 1. Dezember 2017 vorgelegt. Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurde der Datenschnitt auf Wunsch des Study Steering

Committees der ALEX-Studie durchgeführt, um mithilfe dieser explorativen Analyse den Median des Progressionsfreien Überlebens mit ausreichender Schätzgenauigkeit bestimmen zu können. Dieser Datenschnitt beinhaltet ausschließlich Prüfarzt-basierte Endpunkte zur Mortalität, zum progressionsfreien Überleben und zu unerwünschten Ereignissen und keine Informationen zu patientenberichteten Endpunkten. In Fällen wie diesem, in denen geeignete prä-spezifizierte oder von regulatorischen Behörden angeforderte Datenschnitte für die Beurteilung des Zusatznutzens vorliegen, werden explorative, nicht-präspezifizierte Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Für die Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und Lebensqualität werden die Daten des 1. Datenschnittes vom 9. Februar 2017 verwendet. Die Bewertung der Nebenwirkungen basiert auf den Daten des 2. Datenschnittes vom 9. Mai 2017.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Hazard Ratio = 0,76 [0,48; 1,20], p-Wert = 0,241). Die mediane Überlebenszeit war in beiden Studienarmen nicht erreicht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (9. Februar 2017) waren nur wenige Ereignisse eingetreten, sodass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als unreif zu bewerten sind.

Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Crizotinib somit nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für das Progressionsfreie Überleben (PFS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib (Hazard Ratio = 0,50 [0,36; 0,70], p-Wert < 0,0001). Die mediane PFS bei Patienten im Alectinib-Arm lag bei 25,7 Monaten und bei Patienten im Crizotinib-Arm bei 10,4 Monaten.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST² 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Zeit bis zum ZNS-Progress

Patienten mit ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben im Vergleich zu anderen molekularbiologischen Entitäten des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms eine höhere Wahrscheinlichkeit im Krankheitsverlauf ZNS-Metastasen zu entwickeln. In der ALEX-Studie wurde der Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ erfasst, welcher definiert war als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten radiologischen Nachweis eines Krankheitsprogresses im ZNS. Der erste radiologische Nachweis einer

² Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Krankheitsprogression im ZNS konnte hierbei die Progression durch neu auftretende ZNS-Tumorläsionen und/oder das Fortschreiten von bereits zu Studienbeginn gemessenen Tumorläsionen umfassen. Da sich die Prognose der Patienten insbesondere durch das erstmalige Auftreten von ZNS-Metastasen oder die Progression vorhandener Metastasen in Verbindung mit einer neuauftretenden Symptomatik signifikant verschlechtert, hat der Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ für die vorliegende Patientenpopulation besondere klinische Relevanz. Dies ist auch durch die limitierten Therapiemöglichkeiten (Operation/Radiochirurgie/Strahlentherapie) für ZNS-Metastasen begründet, welche zudem in einer erheblichen Morbidität der Patienten resultieren können, unter anderem aufgrund von kognitiven Einschränkungen. Daher wird die Zeit bis zum ZNS-Progress für die hier untersuchte Patientenpopulation als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt betrachtet.

In der ALEX-Studie wurde die ZNS-Progression mithilfe der RECIST² 1.1-Kriterien und der RANO³-Kriterien für hochgradige Gliome (RANO³-HGG) erhoben. Die RECIST² 1.1-Kriterien basieren ausschließlich auf bildgebenden Verfahren, wohingegen die RANO³-HGG-Kriterien auch den Kortikosteroidverbrauch und den klinisch-neurologischen Status der Patienten berücksichtigen. Die 2015 bzw. 2017 publizierten aber bisher nicht validierten RANO³-Kriterien spezifisch für Hirnmetastasen⁴ (RANO³-BM) und für leptomeningeale Metastasen⁵ (RANO³-LM) konnten laut Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers nicht in der Studienplanung der ALEX-Studie berücksichtigt werden, da die Patientenrekrutierung bereits 2014 startete. Im vorliegenden Fall wird angenommen, dass die validierten RANO³-HGG-Kriterien hinsichtlich der wesentlichen Aspekte, die mit diesen Kriterien zusätzlich zur radiologischen Methodik adressiert werden - der Kortikosteroidverbrauch und der klinisch-neurologische Status - auch für Patienten mit ZNS-Metastasen anwendbar sind. Dies entspricht auch der in der mündlichen Anhörung vorgebrachten Einschätzung relevanter Fachgesellschaften.

In den initial im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Analysen wurden Patienten mit einem extrakraniellen bzw. systemischen Progress zensiert. Demnach blieben ZNS-Ereignisse, die nach einer vorherigen Progression außerhalb des ZNS aufgetreten sind, unberücksichtigt, wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt wird. In diesen Auswertungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Alectinib gegenüber Crizotinib sowohl nach RECIST² 1.1-Kriterien (Hazard Ratio = 0,16 [0,10; 0,28], p-Wert < 0,001) als auch nach RANO³-HGG-Kriterien (Hazard Ratio = 0,18 [0,10; 0,33]; p-Wert < 0,001). Über die Hälfte der Patienten in der Studie hatte keine ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (etwa 60 %). Eine Effektmodifikation für das Merkmal „ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja/nein)“ konnte nicht festgestellt werden.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen des Endpunktes „Zeit bis zum ZNS-Progress“ ohne die Zensierung der Patienten mit einer extrakraniellen bzw. systemischen Progression vorgelegt. Für die Auswertung entsprechend der RANO³-HGG-Kriterien hat der pharmazeutische Unternehmer jedoch nur Daten für Patienten mit bestehenden ZNS-Metastasen zu Studienbeginn herangezogen, obwohl laut Studienbericht Auswertungen für die Gesamtpopulation nach diesen Kriterien vorliegen. Somit kann hierbei ausschließlich die Auswertung nach RECIST² 1.1-Kriterien betrachtet werden, welche einen statistisch signifikanten Vorteil für Alectinib

³ Response assessment in neuro-oncology criteria

⁴ Lin, N.U et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol* 2015; 16(6): e270-e278

⁵ Chamberlain, M. et al. Leptomeningeal metastases: a RANO proposal for response criteria. *Neuro Oncol* 2017; 19(4): 484-492

gegenüber Crizotinib zeigt (Hazard Ratio = 0,21 [0,13; 0,35], p-Wert < 0,001). Unabhängig von den fehlenden Auswertungen nach den RANO³-Kriterien sind auch die Ergebnisse ohne die Zensierung der Patienten mit einer Progression außerhalb des ZNS nur eingeschränkt interpretierbar. Dies ist darin begründet, dass in der ALEX-Studie keine vollständige Erfassung der ZNS-Progression erfolgte, da nach dem Ende der Therapie mit der zugewiesenen Studienmedikation keine weitergehende systematische Nachbeobachtung der ZNS-Progression durchgeführt wurde.

Zudem bestehen weitere relevante Unsicherheiten in der Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse, da sich der Effekt auf die ZNS-Metastasierung in keinem weiteren patientenrelevanten Endpunkt widerspiegelt. So zeigen sich keine statistisch signifikanten Vorteile von Alectinib bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und in Morbiditätsendpunkten, die mit der ZNS-Metastasierung in Zusammenhang stehen könnten (z.B. Kopfschmerzen, fokale-neurologische Defizite, epileptische Anfälle, neuropsychiatrische Syndrome oder Hirndruckzeichen). Bei den gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen, in denen Alectinib einen Vorteil zeigt, ist es nicht möglich zu differenzieren, ob diese eine Nebenwirkung der Behandlung mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Crizotinib oder Ausdruck der Hirndrucksymptomatik sind. Zudem kann nicht beurteilt werden, inwieweit der Effekt auf die ZNS-Metastasierung zu einer Verzögerung der Initiierung einer für die Patienten potentiell belastenden ZNS-spezifischen Folgetherapie geführt hat, da keine Informationen zur Art und zum Zeitpunkt der konkret zur Behandlung der ZNS-Metastasen durchgeführten Therapien vorliegen.

Zusammenfassend zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt von Alectinib gegenüber Crizotinib für den Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“. In Anbetracht der dargelegten methodischen Unsicherheiten und der Limitationen in der Beurteilung der unmittelbaren Bedeutung des festgestellten Effektes, lässt sich das Ausmaß des Vorteils für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der ALEX-Studie anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Es zeigt sich bei der Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 7 bzw. 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Ein Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Crizotinib ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)

Für die Erfassung der Symptomatik wurden in der ALEX-Studie die Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 eingesetzt. Die Symptomkomplexe Dyspnoe und Schmerzen wurden in beiden Fragebögen erhoben. Für alle Endpunkte liegt die Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte vor. Für ausgewählte Symptome des Lungenkarzinoms lag zusätzlich die a priori definierte Auswertung der Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte vor. Die bestätigte Verschlechterung war definiert als Verschlechterung über mindestens zwei aufeinanderfolgende Messungen oder Tod innerhalb von fünf Wochen nach initialer Verschlechterung.

Bei der Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zeigt sich im EORTC QLQ-C30 Fragebogen für die Symptome Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib im

Vergleich zu Crizotinib. Für alle anderen Symptomkomplexe zeigt sich in diesem Fragebogen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen sowohl für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung als auch bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

Im EORTC QLQ-LC13 zeigt sich bei der Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib bei dem Symptom Dysphagie. Dagegen ist für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib für das Symptom Dyspnoe vorhanden.

Aufgrund von unterschiedlichen Berechnungsmethoden liegt für das Symptom Bluthusten bei der Betrachtung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte eine Diskrepanz zwischen dem p-Wert und dem 95 %- Konfidenzintervall vor. Da der p-Wert a priori als primäre Testmethode festgelegt wurde, wird dieser für die Beurteilung des Effektes verwendet. Demnach liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib für das Symptom Bluthusten vor (Hazard Ratio = 3,33 [0,93; 11,83], p-Wert = 0,049). Unter Berücksichtigung der im Mittel durchgehend niedrigen Symptomwerte in beiden Studienarmen und des geringen Anteils der von einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betroffenen Patienten, wird diesem Nachteil im Symptom Bluthusten nur eine geringfügige Relevanz beigemessen.

In der Gesamtbetrachtung der beiden Fragebögen zeigt sich für vier Symptome (insbesondere gastrointestinale Symptome) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib gegenüber Crizotinib. Für das Lungenkarzinom-spezifische Symptom Dyspnoe liegt in einem der erhobenen Fragebögen (EORTC QLQ-LC13) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib gegenüber Crizotinib vor. Dieser Effekt im Endpunkt Dyspnoe zeigt sich nicht im EORTC QLQ-C30 Fragebogen. Jedoch sind die vorliegenden Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet, da die Rücklaufquote für beide Fragebögen bereits zu Studienbeginn $\leq 70\%$ betrug. Nach Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers lagen zu Studienbeginn die Erhebungsinstrumente (Fragebögen) nicht in allen Studienzentren vor, sodass die ersten eingeschlossenen Patienten in die ALEX-Studie keine Werte abgeben konnten. Somit waren die fehlenden Werte zu Studienbeginn nicht auf einzelne Studienzentren beschränkt, sondern verteilten sich über alle teilnehmenden Zentren der ALEX-Studie. Es bleibt unklar inwieweit die Patienten mit fehlenden Werten repräsentativ für die Gesamtstudienpopulation sind. Im vorliegenden Fall weisen die Ergebnisse einiger verwandter Nebenwirkungskomplexe in dieselbe Richtung wie die statistisch signifikanten Ergebnisse aus den EORTC-Erhebungen. Es wird davon ausgegangen, dass die Werte nicht systematisch fehlen. Basierend auf der vorliegenden Datenkonstellation sind die Ergebnisse daher trotz der geringen Rücklaufquoten interpretierbar. Allerdings ist aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten keine abschließende Beurteilung der Ergebnisse zur Symptomatik möglich, sodass insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Alectinib abgeleitet werden kann.

Lebensqualität

Für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens verwendet. Für alle Endpunkte liegt die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte vor. Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand und kognitive Funktion liegt zusätzlich die Auswertung der Zeit bis zur bestätigten Veränderung um mindestens 10 Punkte vor. Die bestätigte Verschlechterung war definiert als Verschlechterung über mindestens zwei aufeinanderfolgende Messungen oder Tod innerhalb von fünf Wochen nach initialer Verschlechterung.

Für beide Auswertungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib ist für die Endpunktkategorie Lebensqualität damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten in beiden Studienarmen nahezu bei jedem Patienten mindestens einmal auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Gesamt)“ werden daher nur ergänzend dargestellt.

Für die Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“, „schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)“ und „Therapieabbruch wegen UE“ sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vorhanden.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Alectinib und Crizotinib zeigen sich für bestimmte spezifische unerwünschte Ereignisse: Für die Endpunkte „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“, „Augenerkrankungen“, „gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ zeigt sich ein Vorteil von Alectinib gegenüber Crizotinib. Zudem liegt ein Vorteil von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib für den Endpunkt „Torsade de pointes/ QT-Verlängerung“ vor.

Statistisch signifikante Nachteile von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib zeigen sich für die spezifischen unerwünschten Ereignisse „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ und „Myalgie“.

Insgesamt liegen für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen somit ausschließlich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vor, die sowohl Vorteile als auch Nachteile von Alectinib gegenüber Crizotinib aufzeigen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, liegen aus der ALEX-Studie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber Crizotinib vor.

Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen für die Behandlung mit Alectinib nicht belegt, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind aufgrund nur weniger eingetretener Ereignisse zum Zeitpunkt des Datenschnitts als unreif zu betrachten.

Für die hier untersuchte Patientenpopulation stellt die „Zeit bis zum ZNS-Progress“ einen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt dar. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt von Alectinib gegenüber Crizotinib für den Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“. In Anbetracht der dargelegten methodischen Unsicherheiten und der Limitationen in der Beurteilung der unmittelbaren Bedeutung des festgestellten Effektes, lässt sich das Ausmaß des Vorteils für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren.

Hinsichtlich des Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Alectinib und Crizotinib vor. Die vorliegenden Ergebnisse zur Symptomatik sind aufgrund der geringen Rücklaufquoten (≤ 70 %) mit einer erhöhten Ergebnisunsicherheit behaftet. Basierend auf der vorliegenden Datenkonstellation sind die Ergebnisse trotz dessen interpretierbar. Es zeigt sich für vier Symptome

(insbesondere gastrointestinale Symptome) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib gegenüber Crizotinib. Für das Lungenkarzinom-spezifische Symptom Dyspnoe ist in einem der erhobenen Fragebögen (EORTC QLQ-LC13) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib vorhanden, welcher sich nicht in dem zweiten erhobenen Fragebogen (EORTC QLQ-C30) zeigt. Da unter Berücksichtigung der vorliegenden Unsicherheiten keine abschließende Beurteilung der Ergebnisse zur Symptomatik möglich ist, kann insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Alectinib für diesen Endpunkt abgeleitet werden.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich der Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“, „schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)“ und „Therapieabbruch wegen UE“ weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Alectinib. Statistisch signifikante Vorteile als auch Nachteile von Alectinib gegenüber Crizotinib sind für spezifische unerwünschte Ereignisse vorhanden.

In der Gesamtbetrachtung basiert die Feststellung des Zusatznutzens auf dem Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“, bei dem anhand der RANO³-Kriterien auch die klinisch-neurologische Symptomatik der Patienten berücksichtigt wird. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Alectinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten in der wissenschaftlichen Datengrundlage in dem Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ als nicht quantifizierbar ein.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III-Studie ALEX. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Allerdings bestehen Unsicherheiten, da die Daten der ALEX-Studie für das Gesamtüberleben noch unreif sind. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen (Alectinib: Median = 20,6 Monate; Crizotinib: Median = 10,8 Monate) und der damit einhergehenden potentiellen informativen Zensurierung, werden die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität als potentiell verzerrt eingestuft. Zusätzlich liegt für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität durch das offene Studiendesign und für die patientenberichteten Endpunkte aufgrund der geringen Rücklaufquoten (< 70 %) der Fragebögen ein hohes Verzerrungspotential vor.

Zusammenfassend kann aufgrund der beschriebenen Unsicherheit auf Endpunktebene hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) maximal ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen abgeleitet werden.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet ALK-positives nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom zu ermöglichen (Ceritinib, Beschluss vom 1. Februar 2018) wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird nur die Inzidenz für 2017 (56 095 Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen, da es sich hier um Patienten in Erstlinientherapie handelt und es damit unwahrscheinlich ist, dass die prävalenten Patienten der Vorjahre noch keine Erstlinienbehandlung erhalten haben. Über folgende Rechenschritte wird diese Patientenpopulation auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei 79,34 % bis 82,03 % (44.506 bis 46.015 Patienten).⁷
2. Davon befinden sich 51,8 % bis 58,76 % der Patienten im Stadium IIIb oder im Stadium IV (23.054 bis 27.038 Patienten).⁷
3. Der Anteil der Patienten mit ALK-positiven Tumoren liegt bei 2,0 bis 3,9 %. Dementsprechend weisen 461 bis 1.054 Patienten einen ALK-positiven Tumor auf.^{6,7}
4. Eine Erstlinientherapie wird in 92,3 % bis 93,7 % der Fälle durchgeführt (426 bis 988 Patienten).⁷
5. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 86,07 % ergeben sich 366 bis 850 Patienten in der Zielpopulation.

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Alecensa® (Wirkstoff: Alectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Mai 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Alectinib soll durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

ALK-Nachweis

Ein validierter ALK-Test ist notwendig, um Patienten mit ALK-positivem NSCLC zu identifizieren. Ein ALK-positiver NSCLC Status muss vor Beginn der Therapie mit Alecensa® festgestellt worden sein.

⁶ Crizotinib: Nutzenbewertung IQWiG zum Beschluss vom 16. Juni 2016 (A15-59)

⁷ Ceritinib: Nutzenbewertung IQWiG zum Beschluss vom 1. Februar 2018 (A17-32)

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2018).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alectinib	kontinuierlich 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Crizotinib	kontinuierlich 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Alectinib	600 mg	1200 mg	8 x 150 mg	365	2.920 HKP, 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Crizotinib	250 mg	500 mg	2 x 250 mg	365	730 HKP, 250 mg
HKP = Hartkapsel					

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alectinib	9.023,40 €	1,77 €	512,05 €	8.509,58 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Crizotinib	5.504,20	1,77 €	0,00 €	5.502,43 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2018

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 29. Mai 2017, eingegangen am 29. Mai 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 27. Juli 2017 statt.

Am 21. Dezember 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Alectinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. Dezember 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Alectinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. März 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. April 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. April 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Mai 2018 statt.

Mit Schreiben vom 8. Mai 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 1. Juni 2018 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Juni 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Juni 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. Juni 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	2. Mai 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. Mai 2018 29. Mai 2018 5. Juni 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Juni 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Juni 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-
Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von
Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib
(neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)**

Vom 21. Juni 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Juni 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. Juni 2018 (BAnz AT 25.06.2018 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Alectinib gemäß dem Beschluss vom 19. Oktober 2017 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Alectinib

Beschluss vom: 21. Juni 2018
In Kraft getreten am: 21. Juni 2018
BAnz AT 11.07.2018 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Dezember 2017):

Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Crizotinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Crizotinib:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Studie ALEX: Alectinib versus Crizotinib

Endpunkt	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert ^{b)} Absolute Differenz (AD) ^{c)}
Mortalität (1. Datenschnitt: 9. Februar 2017)					
Gesamtüberleben					
	152	n. e. [n. e.; n. e.] ^{d)} 35 (23,0)	151	n. e. [n. e.; n. e.] ^{d)} 40 (26,5)	0,76 [0,48; 1,20] 0,241
Morbidität (1. Datenschnitt: 9. Februar 2017)					
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^{e)}					
	152	25,7 [19,9; n. e.] 63 (41,4)	151	10,4 [7,7; 14,6] 92 (60,9)	0,50 [0,36; 0,70] < 0,0001 AD = + 15,3 Monate
Zeit bis zum ZNS-Progress					
Ohne Zensurierung der Patienten mit einer Progression außerhalb des ZNS ^{f)}					
Nach RANO-HGG	152	k. A.	151	k. A.	k.A.
Nach RECIST 1.1	152	n. e. [n. e.; n. e.] 22 (14,5)	151	14,6 [9,4; 21,9] 71 (47,0)	0,21 [0,13; 0,35] <0,001
Mit Zensurierung der Patienten mit einer Progression außerhalb des ZNS ^{f)}					
Nach RANO-HGG	152	k. A. 16 (10,5)	151	k. A. 54 (35,8)	0,18 [0,10; 0,33] ^{g)} <0,001
Nach RECIST 1.1	152	k. A. 18 (11,8)	151	k. A. 68 (45,0)	0,16 [0,10; 0,28] ^{g)} <0,001

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A17-67) und dem Addendum (A18-30), sofern nicht anders angezeigt.

Endpunkt	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert ^{b)} Absolute Differenz (AD) ^{c)}
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)					
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ⁿ⁾⁾					
Dyspnoe	152	n. e. [n. e.; n. e.] 26 (17,1)	151	n. e. [n. e.; n. e.] 15 (9,9)	1,66 [0,88; 3,15] 0,114
Fatigue	152	n. e. [n. e.; n. e.] 33 (21,7)	151	n. e. [9,4; n. e.] 38 (25,2)	0,74 [0,46; 1,19] 0,208
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ⁿ⁾					
Schmerzen	152	11,0 [5,6; 25,8] 54 (35,5)	151	10,0 [5,6; 13,1] 56 (37,1)	0,86 [0,59; 1,25] 0,418
Schlaflosigkeit	152	25,8 [25,8; n. e.] 34 (22,4)	151	21,0 [12,6; n. e.] 37 (24,5)	0,81 [0,50; 1,30] 0,379
Diarrhö	152	21,0 [12,8; n. e.] 42 (27,6)	151	2,7 [1,6; 3,7] 73 (48,3)	0,28 [0,19; 0,42] < 0,001 AD = + 18,3 Monate
Übelkeit und Erbrechen	152	15,7 [9,2; n. e.] 49 (32,2)	151	1,9 [1,0; 4,4] 68 (45,0)	0,41 [0,28; 0,60] < 0,001 AD = +13,8 Monate
Appetitverlust	152	n. e. [21,1; n. e.] 32 (21,1)	151	13,3 [5,4; n. e.] 48 (31,8)	0,44 [0,28; 0,70] < 0,001
Verstopfung	152	1,8 [1,0; 3,6] 70 (46,1)	151	1,7 [1,0; 2,8] 74 (49,0)	0,81 [0,58; 1,12] 0,181

Endpunkt	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert ^{b)} Absolute Differenz (AD) ^{c)}
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen)					
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ^{l,iii)}					
Dyspnoe	152	22,8 [11,8; n. e.] 42 (27,6)	151	n. e. [21,0; n. e.] 24 (15,9)	1,76 [1,05; 2,92] 0,029
Husten	152	n. e. [24,0; n. e.] 16 (10,5)	151	n. e. [n. e.; n. e.] 17 (11,3)	0,88 [0,44; 1,74] 0,704
Schmerzen (Thorax)	152	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (7,2)	151	n. e. [n. e.; n. e.] 17 (11,3)	0,51 [0,24; 1,10] 0,080
Schmerzen (Arm / Schulter)	152	n. e. [n. e.; n. e.] 28 (18,4)	151	n. e. [n. e.; n. e.] 18 (11,9)	1,43 [0,79; 2,61] 0,238
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ⁿ⁾					
Bluthusten	152	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (7,9)	151	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (2,0)	3,33 [0,93; 11,83] 0,049 ^{j)}
Schmerzen (andere)	152	18,3 [9,4; n. e.] 45 (29,6)	151	7,6 [5,7; 18,2] 50 (33,1)	0,78 [0,52; 1,17] 0,220
Mundschmerzen	152	23,3 [11,8; n. e.] 42 (27,6)	151	15,2 [7,2; n. e.] 43 (28,5)	0,77 [0,50; 1,19] 0,231
Dysphagie	152	n. e. [22,7; n. e.] 31 (20,4)	151	10,2 [8,1; n. e.] 43 (28,5)	0,49 [0,30; 0,79] 0,003
periphere Neuropathie	152	8,3 [4,7; 17,2] 54 (35,5)	151	5,3 [2,6; 10,9] 62 (41,1)	0,74 [0,51; 1,06] 0,101
Alopezie	152	14,8 [11,8; n. e.] 46 (30,3)	151	18,0 [11,8; n. e.] 38 (25,2)	1,10 [0,72; 1,70] 0,654

Endpunkt	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert ^{b)} Absolute Differenz (AD) ^{c)}
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)- Zeit bis zur ersten Verschlechterung					
Verschlechterung ≥ 7 Punkte					
	152	9,0 [3,7; 14,8] 59 (38,8)	151	7,9 [2,9; 15,5] 57 (37,7)	0,97 [0,67; 1,40] 0,861
Verschlechterung ≥ 10 Punkte					
	152	11,0 [6,2; 21,1] 55 (36,2)	151	10,2 [5,6; 20,0] 52 (34,4)	0,95 [0,65; 1,39] 0,788
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt: 9. Februar 2017)					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)					
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ^{lmm)}					
globaler Gesundheitsstatus	152	n. e. [n. e.; n. e.] 17 (11,2)	151	n. e. [n. e.; n. e.] 20 (13,2)	0,72 [0,38; 1,39] 0,326
kognitive Funktion	152	n. e. [14,5; n. e.] 40 (26,3)	151	20,0 [9,5; n. e.] 39 (25,8)	0,85 [0,55; 1,33] 0,490
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ⁿ⁾					
körperliche Funktion	152	10,1 [5,1; n. e.] 51 (33,6)	151	17,3 [6,5; n. e.] 47 (31,1)	1,07 [0,72; 1,60] 0,736
Rollenfunktion	152	5,6 [3,4; 9,5] 61 (40,1)	151	10,2 [4,9; 14,6] 54 (35,8)	1,16 [0,80; 1,68] 0,431
emotionale Funktion	152	n. e. [11,8; n. e.] 40 (26,3)	151	17,3 [9,9; n. e.] 41 (27,2)	0,80 [0,52; 1,24] 0,324
soziale Funktion	152	8,6 [5,1; 14,3] 56 (36,8)	151	7,6 [2,9; 17,6] 53 (35,1)	0,90 [0,62; 1,31] 0,577

Endpunkt	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert ^{b)} Absolute Differenz (AD) ^{c)}
Nebenwirkungen (2. Datenschnitt: 9. Mai 2017)					
UE (Gesamt)	152	k. A. 147 (96,7)	151	k. A. 147 (97,4)	–
SUEs	152	k. A. 46 (30,3)	151	k. A. 45 (29,8)	0,98 [0,65; 1,48] ^{k)} 0,917 ^{l)}
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	152	k. A. 68 (44,7)	151	k. A. 77 (51,0)	0,80 [0,58; 1,12] ^{k)} 0,187 ^{l)}
Abbruch wegen UE	152	k. A. 18 (11,8)	151	k. A. 19 (12,6)	RR ^{m)} : 0,94 [0,51; 1,72] 0,897
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
	152	k. A. 87 (57,2)	151	k. A. 121 (80,1)	0,44 [0,34; 0,58] ^{k)} < 0,001 ^{l)}
Augenerkrankungen					
	152	k. A. 13 (8,6)	151	k. A. 52 (34,4)	0,20 [0,11; 0,37] ^{k)} < 0,001 ^{l)}
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
	152	k. A. 17 (11,2)	151	k. A. 6 (4,0)	2,86 [1,13; 7,24] ^{k)} 0,021 ^{l)}
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
	152	k. A. 0 (0,0)	151	k. A. 3 (2,0)	– ⁿ⁾ 0,047 ^{l)}
Erkrankungen des Nervensystems					
	152	k. A. 44 (28,9)	151	k. A. 69 (45,7)	0,52 [0,35; 0,75] ^{k)} < 0,001 ^{l)}
Myalgie					
	152	k. A. 24 (15,8)	151	k. A. 3 (2,0)	8,39 [2,53; 27,88] ^{k)} < 0,001 ^{l)}

Endpunkt	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert ^{b)} Absolute Differenz (AD) ^{c)}
Torsade de pointes / QT-Verlängerung					
	152	k. A. <i>0 (0,0)</i>	151	k. A. <i>8 (5,3)</i>	_ ⁿ⁾ <i>0,004^{l)}</i>
<p>a) stratifiziertes Cox-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Ethnie (asiatisch / nicht asiatisch) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn gemäß IRC (ja / nein), sofern nicht anders angegeben.</p> <p>b) stratifizierter Log-Rank Test mit den Stratifizierungsfaktoren Ethnie (asiatisch / nicht asiatisch) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn gemäß IRC (ja / nein), sofern nicht anders angegeben.</p> <p>c) Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem sowie berechenbarem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>d) Median [Q1; Q3] der Zeit bis zum Ereignis in Monaten: n. e. [19,9; n. e.] (Alectinib) und n. e. [17,1; n. e.] (Crizotinib)</p> <p>e) Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>f) Nach Therapieende erfolgte keine weitere systematische Nachbeobachtung des ZNS-Progresses.</p> <p>g) Cause-specific Hazard Ratio; konkurrierende Risikoanalyse mit ZNS-Progress, nicht-ZNS-Progress und Tod als konkurrierende Ereignisse.</p> <p>h) Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.</p> <p>i) bestätigt definiert als Verschlechterung über mindestens 2 aufeinanderfolgende Messungen oder Tod innerhalb von 5 Wochen nach initialer Verschlechterung.</p> <p>j) Diskrepanz zwischen p-Wert (Log-Rank Test, primäre Methode) und 95 %-KI (Cox-Modell, nicht primäre Methode) wegen unterschiedlicher Berechnungsmethoden.</p> <p>k) unstratifiziertes Cox-Modell.</p> <p>l) unstratifizierter Log-Rank Test.</p> <p>m) KI (asymptotisch), p-Wert (unbedingter, exakter Test: CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994).</p> <p>n) Keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da diese nicht informativ sind.</p> <p>AD: absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RANO-HGG: Response Assessment in Neuro-Oncology-Kriterien für hochgradige Gliome; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; ZNS: Zentralnervensystem.</p>					

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 350 – 850 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Alecensa® (Wirkstoff: Alectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Mai 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Alectinib soll durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

ALK-Nachweis

Ein validierter ALK-Test ist notwendig, um Patienten mit ALK-positivem NSCLC zu identifizieren. Ein ALK-positiver NSCLC Status muss vor Beginn der Therapie mit Alecensa® festgestellt worden sein.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alectinib	103.533,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Crizotinib	66.946,23 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Juni 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Juni 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Juni 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Alectinib
(neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)**

Vom 21. Juni 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Juni 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. Juni 2018 (BAnz AT 25.06.2018 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Alectinib gemäß dem Beschluss vom 19. Oktober 2017 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Alectinib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Dezember 2017):

Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Crizotinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Crizotinib:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Studie ALEX: Alectinib versus Crizotinib

Endpunkt	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität (1. Datenschnitt: 9. Februar 2017)					
Gesamtüberleben	152	n. e. [n. e.; n. e.] ^d 35 (23,0)	151	n. e. [n. e.; n. e.] ^d 40 (26,5)	0,76 [0,48; 1,20] 0,241
Morbidität (1. Datenschnitt: 9. Februar 2017)					
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^e	152	25,7 [19,9; n. e.] 63 (41,4)	151	10,4 [7,7; 14,6] 92 (60,9)	0,50 [0,36; 0,70] < 0,0001 AD = + 15,3 Monate

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A17-67) und dem Addendum (A18-30), sofern nicht anders angezeigt.



Endpunkt	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Zeit bis zum ZNS-Progress					
Ohne Zensurierung der Patienten mit einer Progression außerhalb des ZNS ^f					
Nach RANO-HGG	152	k. A.	151	k. A.	k.A.
Nach RECIST 1.1	152	n. e. [n. e.; n. e.] 22 (14,5)	151	14,6 [9,4; 21,9] 71 (47,0)	0,21 [0,13; 0,35] < 0,001
Mit Zensurierung der Patienten mit einer Progression außerhalb des ZNS ^f					
Nach RANO-HGG	152	k. A. 16 (10,5)	151	k. A. 54 (35,8)	0,18 [0,10; 0,33] ^p < 0,001
Nach RECIST 1.1	152	k. A. 18 (11,8)	151	k. A. 68 (45,0)	0,16 [0,10; 0,28] ^p < 0,001
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)					
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ^{h, i}					
Dyspnoe	152	n. e. [n. e.; n. e.] 26 (17,1)	151	n. e. [n. e.; n. e.] 15 (9,9)	1,66 [0,88; 3,15] 0,114
Fatigue	152	n. e. [n. e.; n. e.] 33 (21,7)	151	n. e. [9,4; n. e.] 38 (25,2)	0,74 [0,46; 1,19] 0,208
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^h					
Schmerzen	152	11,0 [5,6; 25,8] 54 (35,5)	151	10,0 [5,6; 13,1] 56 (37,1)	0,86 [0,59; 1,25] 0,418
Schlaflosigkeit	152	25,8 [25,8; n. e.] 34 (22,4)	151	21,0 [12,6; n. e.] 37 (24,5)	0,81 [0,50; 1,30] 0,379
Diarrhö	152	21,0 [12,8; n. e.] 42 (27,6)	151	2,7 [1,6; 3,7] 73 (48,3)	0,28 [0,19; 0,42] < 0,001 AD = + 18,3 Monate
Übelkeit und Erbrechen	152	15,7 [9,2; n. e.] 49 (32,2)	151	1,9 [1,0; 4,4] 68 (45,0)	0,41 [0,28; 0,60] < 0,001 AD = +13,8 Monate
Appetitverlust	152	n. e. [21,1; n. e.] 32 (21,1)	151	13,3 [5,4; n. e.] 48 (31,8)	0,44 [0,28; 0,70] < 0,001
Verstopfung	152	1,8 [1,0; 3,6] 70 (46,1)	151	1,7 [1,0; 2,8] 74 (49,0)	0,81 [0,58; 1,12] 0,181
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen)					
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ^{h, i}					
Dyspnoe	152	22,8 [11,8; n. e.] 42 (27,6)	151	n. e. [21,0; n. e.] 24 (15,9)	1,76 [1,05; 2,92] 0,029



Endpunkt	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Husten	152	n. e. [24,0; n. e.] 16 (10,5)	151	n. e. [n. e.; n. e.] 17 (11,3)	0,88 [0,44; 1,74] 0,704
Schmerzen (Thorax)	152	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (7,2)	151	n. e. [n. e.; n. e.] 17 (11,3)	0,51 [0,24; 1,10] 0,080
Schmerzen (Arm/Schulter)	152	n. e. [n. e.; n. e.] 28 (18,4)	151	n. e. [n. e.; n. e.] 18 (11,9)	1,43 [0,79; 2,61] 0,238
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^h					
Bluthusten	152	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (7,9)	151	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (2,0)	3,33 [0,93; 11,83] 0,049 ^g
Schmerzen (andere)	152	18,3 [9,4; n. e.] 45 (29,6)	151	7,6 [5,7; 18,2] 50 (33,1)	0,78 [0,52; 1,17] 0,220
Mundschmerzen	152	23,3 [11,8; n. e.] 42 (27,6)	151	15,2 [7,2; n. e.] 43 (28,5)	0,77 [0,50; 1,19] 0,231
Dysphagie	152	n. e. [22,7; n. e.] 31 (20,4)	151	10,2 [8,1; n. e.] 43 (28,5)	0,49 [0,30; 0,79] 0,003
periphere Neuropathie	152	8,3 [4,7; 17,2] 54 (35,5)	151	5,3 [2,6; 10,9] 62 (41,1)	0,74 [0,51; 1,06] 0,101
Alopezie	152	14,8 [11,8; n. e.] 46 (30,3)	151	18,0 [11,8; n. e.] 38 (25,2)	1,10 [0,72; 1,70] 0,654
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung					
Verschlechterung ≥ 7 Punkte					
	152	9,0 [3,7; 14,8] 59 (38,8)	151	7,9 [2,9; 15,5] 57 (37,7)	0,97 [0,67; 1,40] 0,861
Verschlechterung ≥ 10 Punkte					
	152	11,0 [6,2; 21,1] 55 (36,2)	151	10,2 [5,6; 20,0] 52 (34,4)	0,95 [0,65; 1,39] 0,788
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt: 9. Februar 2017)					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)					
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ^{h, i}					
globaler Gesundheitsstatus	152	n. e. [n. e.; n. e.] 17 (11,2)	151	n. e. [n. e.; n. e.] 20 (13,2)	0,72 [0,38; 1,39] 0,326
kognitive Funktion	152	n. e. [14,5; n. e.] 40 (26,3)	151	20,0 [9,5; n. e.] 39 (25,8)	0,85 [0,55; 1,33] 0,490



Endpunkt	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Zeit bis zur ersten Verschlechterung^h					
körperliche Funktion	152	10,1 [5,1; n. e.] 51 (33,6)	151	17,3 [6,5; n. e.] 47 (31,1)	1,07 [0,72; 1,60] 0,736
Rollenfunktion	152	5,6 [3,4; 9,5] 61 (40,1)	151	10,2 [4,9; 14,6] 54 (35,8)	1,16 [0,80; 1,68] 0,431
emotionale Funktion	152	n. e. [11,8; n. e.] 40 (26,3)	151	17,3 [9,9; n. e.] 41 (27,2)	0,80 [0,52; 1,24] 0,324
soziale Funktion	152	8,6 [5,1; 14,3] 56 (36,8)	151	7,6 [2,9; 17,6] 53 (35,1)	0,90 [0,62; 1,31] 0,577
Nebenwirkungen (2. Datenschnitt: 9. Mai 2017)					
UE (Gesamt)	152	k. A. 147 (96,7)	151	k. A. 147 (97,4)	–
SUEs	152	k. A. 46 (30,3)	151	k. A. 45 (29,8)	0,98 [0,65; 1,48] ^k 0,917 ^l
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	152	k. A. 68 (44,7)	151	k. A. 77 (51,0)	0,80 [0,58; 1,12] ^k 0,187 ^l
Abbruch wegen UE	152	k. A. 18 (11,8)	151	k. A. 19 (12,6)	RR ^m : 0,94 [0,51; 1,72] 0,897
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
	152	k. A. 87 (57,2)	151	k. A. 121 (80,1)	0,44 [0,34; 0,58] ^k < 0,001 ^l
Augenerkrankungen					
	152	k. A. 13 (8,6)	151	k. A. 52 (34,4)	0,20 [0,11; 0,37] ^k < 0,001 ^l
Erkrankungen der Nieren und Hamwege					
	152	k. A. 17 (11,2)	151	k. A. 6 (4,0)	2,86 [1,13; 7,24] ^k 0,021 ^l
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)					
	152	k. A. 0 (0,0)	151	k. A. 3 (2,0)	– ⁿ 0,047 ^l
Erkrankungen des Nervensystems					
	152	k. A. 44 (28,9)	151	k. A. 69 (45,7)	0,52 [0,35; 0,75] ^k < 0,001 ^l
Myalgie					
	152	k. A. 24 (15,8)	151	k. A. 3 (2,0)	8,39 [2,53; 27,88] ^k < 0,001 ^l



Endpunkt	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Torsade de pointes/QT-Verlängerung					
	152	k. A. 0 (0,0)	151	k. A. 8 (5,3)	– ⁿ 0,004 ^l

- a Stratifiziertes Cox-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Ethnie (asiatisch/nicht asiatisch) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn gemäß IRC (ja/nein), sofern nicht anders angegeben.
- b Stratifizierter Log-Rank Test mit den Stratifizierungsfaktoren Ethnie (asiatisch/nicht asiatisch) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn gemäß IRC (ja/nein), sofern nicht anders angegeben.
- c Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem sowie berechenbarem Unterschied; eigene Berechnung.
- d Median [Q1; Q3] der Zeit bis zum Ereignis in Monaten: n. e. [19,9; n. e.] (Alectinib) und n. e. [17,1; n. e.] (Crizotinib)
- e Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.
- f Nach Therapieende erfolgte keine weitere systematische Nachbeobachtung des ZNS-Progresses.
- g Cause-specific Hazard Ratio; konkurrierende Risikoanalyse mit ZNS-Progress, nicht-ZNS-Progress und Tod als konkurrierende Ereignisse.
- h Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.
- i Bestätigt definiert als Verschlechterung über mindestens zwei aufeinanderfolgende Messungen oder Tod innerhalb von fünf Wochen nach initialer Verschlechterung.
- j Diskrepanz zwischen p-Wert (Log-Rank Test, primäre Methode) und 95 %-KI (Cox-Modell, nicht primäre Methode) wegen unterschiedlicher Berechnungsmethoden.
- k Unstratifiziertes Cox-Modell.
- l Unstratifizierter Log-Rank Test.
- m KI (asymptotisch), p-Wert (unbedingter, exakter Test: CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994).
- n Keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da diese nicht informativ sind.

AD: absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RANO-HGG: Response Assessment in Neuro-Oncology-Kriterien für hochgradige Gliome; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; ZNS: Zentralnervensystem.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 350 bis 850 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Alecensa[®] (Wirkstoff: Alectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Mai 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Alectinib soll durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

ALK-Nachweis

Ein validierter ALK-Test ist notwendig, um Patienten mit ALK-positivem NSCLC zu identifizieren. Ein ALK-positiver NSCLC-Status muss vor Beginn der Therapie mit Alecensa[®] festgestellt worden sein.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient Zu bewertendes Arzneimittel
Alectinib	103 533,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Crizotinib	66 946,23 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Juni 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Juni 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 21. Dezember 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Alectinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. April 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 1. Juni 2018 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) - 3
Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alectinib \(neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom\)](#)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Alectinib
- **Handelsname:** Alecensa
- **Therapeutisches Gebiet:** nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.04.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.04.2018
- **Beschlussfassung:** Ende Juni 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-01-01-D-326)

- [Modul 1 \(187,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2243/2017-12-21_Modul1_Alectinib.pdf)
- [Modul 2 \(300,4 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2244/2017-12-21_Modul2_Alectinib.pdf)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

- [Modul 3A \(1,2 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2245/2017-12-21_Modul3A_Alectinib.pdf)
- [Modul 4A \(3,9 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2246/2017-12-21_Modul4A_Alectinib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(13,1 MB, PDF\)](#)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2248/2018-01-01_Informationen-zVT_Alectinib-D-326.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Alectinib (Alecensa®)

„Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten“

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Alectinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Crizotinib

Stand der Information: Juni 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.04.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(1,4 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2247/2018-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Alectinib-D-326.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.04.2018
- Mündliche Anhörung: 07.05.2018
Bitte melden Sie sich bis zum 30.04.2018 [per E-Mail](#)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/339/>

03.04.2018

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.04.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Alectinib%20-%202018-01-01-D-326>) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Alectinib - 2018-01-01-D-326). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 07.05.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.04.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Juni 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.05.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/285/>)

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 08.05.2018 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Alectinib**

Stand: 26.04.2018

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	24.04.2018
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AkdÄ	24.04.2018
Takeda GmbH	12.04.2018
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	17.04.2018
Medac GmbH	19.04.2018
Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA	20.04.2018
MSD SHARP & DOHME GMBH	23.04.2018
Pfizer Pharma GmbH	24.04.2018
AstraZeneca GmbH	24.04.2018
DGHO, Prof. Wörmann	24.04.2018
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.04.2018

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Chlistalla, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Chizari, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Stuwe, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Künzel, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AkdÄ						
Spehn, Hr. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Takeda GmbH						
Kretz, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Mehlbürger, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Minarzyk, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Medac GmbH						
Erdmann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Reim, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA						
Kucka, Fr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Huber, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Meyer, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kaskel, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Pfizer Pharma GmbH						
Schneider, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Krannich, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AstraZeneca GmbH						
von Bandemer, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO, Prof. Wörmann						
Eberhardt, Hr. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma GmbH

Datum	24. April 2018
Stellungnahme zu	Alectinib / Alecensa [®] in der Erstlinienanwendung
Stellungnahme von	Roche Pharma AG Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Wirksamkeit von Alectinib auf ZNS-Metastasen in der Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei erwachsenen Patienten– ein Vergleich zu Crizotinib</p> <p><i>Die besondere Bedeutung der ZNS-Metastasierung beim ALK-positiven NSCLC für den Patienten</i></p> <p>Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome haben verglichen mit anderen soliden Tumoren die Eigenschaft früh und mit hoher Häufigkeit in das ZNS zu metastasieren. [1, 2] Ganz allgemein gilt, dass besonders Adenokarzinome und ein Patientenalter von weniger als 60 Jahren Risikofaktoren für die Entwicklung von ZNS-Metastasen sind. [3, 4] Patienten mit ALK-positivem NSCLC entwickeln überwiegend Adenokarzinome und zählen zu den jüngeren Krebspatienten, sie zeigen eine ausgeprägte ZNS-Metastasierungstendenz ihres Primärtumors. Dies ist für die betroffenen Patienten von großer Bedeutung. Die durch ZNS-Metastasen-bedingte Symptomatik kann mit deutlichen Einschränkungen verbunden sein und die Lebensqualität beeinträchtigen. Generell ist es von Größe, Lage und Wachstumsverhalten der ZNS-Metastasen abhängig, wann eine Symptomatik auftritt und wie sie sich manifestiert. Die Lage der ZNS-Metastasen bestimmt in der Regel die Symptome wie unspezifische Kopfschmerzen, Veränderung von Wahrnehmung und Kognition, Koordinationsverlust, Übelkeit und Erbrechen sowie sensorische Störungen. Hinzu kommen Angst und depressive Verstimmung, da</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten ZNS-Metastasen als besonders bedrohlich empfinden, insbesondere wenn diese symptomatisch werden. Zunehmendes Größenwachstum der Metastasen können je nach Lage einen erhöhten intrakraniellen Druck, fokale neurologische Symptome wie Hemiparesen, Aphasien, Ataxien, Sehstörungen oder auch Hirnstamm-Symptomatiken, epileptische Anfälle und neurokognitive Defizite verursachen. [5] Einhergehend mit den daraus resultierenden schweren Belastungen für die betroffenen Patienten führen diese Symptome zu einer Einschränkung der Selbständigkeit (beispielsweise Auto fahren, Bewegung, Versorgung, etc.). Ist von den ZNS-Metastasen das Rückenmark betroffen, können schwere Rückenschmerzen bis hin zur Querschnittslähmung auftreten. [5, 6] Weiterhin führt die Diagnose einer ZNS-Metastasierung zu einer Verschlechterung der Prognose, was klinisch besonders relevant ist. [7]</p> <p><i>ZNS-Metastasen sind nur begrenzt behandelbar</i></p> <p>Die verschlechterte Prognose durch das Auftreten von ZNS-Metastasen beruht nicht zuletzt auf den sehr begrenzten therapeutischen Optionen. [8] Chirurgische Maßnahmen sind auf ZNS-Metastasen mit spezieller Lokalisation und begrenzter Anzahl beschränkt. Klassische Chemotherapien überwinden die Blut-Hirnschranke in der Regel nicht und zeigen daher allerhöchstens geringfügige Wirksamkeit bei ZNS-Metastasen. [5] Die somit als wesentliche Therapieoption verbleibenden Strahlentherapien implizieren oft eine erhebliche Einschränkung der akuten und auch der längerfristigen Lebensqualität. [9]</p> <p><i>Klinische Verfahren zur Bewertung der ZNS-Wirksamkeit:</i></p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bewertung der ZNS-Wirksamkeit von neuen Therapien erfolgt im klinischen Alltag routinemäßig durch bildgebende Verfahren und stellt damit den Standard im Versorgungsalltag dar. [10] Zugleich wird anhand dieses Messverfahrens final darüber entschieden, welche Therapie der Patient erhält (z.B. Radiochirurgie, Ganzhirnbestrahlung und/ oder chirurgische Resektion). ZNS-Metastasen können je nach Anzahl und Lokalisation bereits ohne Begleitsymptomatik einen Therapiewechsel erfordern. Größe und Lage der ZNS-Metastasen korrelieren zudem nicht immer mit der klinischen Symptomatik. Deshalb ist die Messung der klinisch-neurologischen Symptomatik in diesen Fällen nicht geeignet, um die ZNS-Wirksamkeit einer Behandlung zuverlässig zu bewerten, sondern lediglich als Zusatzinstrument zu verstehen, das Hinweise gibt. Das therapieentscheidende Verfahren zur Bewertung der Wirksamkeit einer Behandlung bei ZNS-Metastasen ist daher das ZNS-Ansprechen basierend auf bildgebenden Verfahren.</p> <p>In der ALEX Studie wurde darüber hinaus zusätzlich zur Erhebung nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) die Zeit bis zum ZNS-Progress über RANO-Kriterien erhoben. Hierbei handelt es sich um eine Bewertung, die zusätzlich zur Bildgebung den Kortikosteroid-Verbrauch und den klinischen Status des Patienten berücksichtigt.</p> <p>Das IQWiG schreibt in der Bewertung „Während die Beurteilung eines ZNS-Progresses mithilfe von RECIST ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und nicht auf patientenrelevanten Kriterien basiert, beziehen die RANO-HGG beispielsweise auch den klinischen Status der Patientinnen und Patienten sowie deren Kortikosteroiddosis ein (...).</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allerdings sind die in der Studie ALEX verwendeten RANO-Kriterien für hochgradige Gliome entwickelt worden, nicht jedoch für die Evaluierung von Hirnmetastasen. Für die Evaluierung von Hirnmetastasen und leptomeningealen Metastasen solider Tumore und hämatologischer Krebserkrankungen wurden eigene RANO-Kriterien entwickelt, die bisher nicht validiert sind (...). Der Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress wird daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.“</p> <p>Die RANO-HGG-Kriterien wurden 2010 erstmals von Wen <i>et al.</i> für das hochmaligne Gliom (High grad glioma, HGG) publiziert. [11] Die Aktualisierung der RANO-Kriterien speziell für Hirnmetastasen (RANO-BM (Brain metastasis, BM)) erfolgte erstmals mit der Publikation von Lin <i>et. al</i> im Jahr 2015. [12] Die ALEX-Studie schloss den ersten Patienten 2013 und den letzten 2014 ein. Die RANO-BM Kriterien waren zu dieser Zeit weder publiziert noch validiert. Für die ALEX-Studie wurden als bestmögliche Näherung die validierten RANO-HGG Kriterien angewendet. Die Besonderheit der RANO-Kriterien liegt neben der spezifischen Betrachtung der Bildgebung und der Berücksichtigung der Pseudoprogression von ZNS-Metastasen in der Berücksichtigung des klinischen (neurologischen) Status des Patienten und seiner Kortikoiddosis, welche patientenrelevant sind und in die Bewertung nach RECIST nicht einfließen.</p> <p>Die für das hochmaligne Gliom entwickelten RANO-HGG- und die für die ZNS-Metastasen weiterentwickelten RANO- BM Kriterien sind identisch in Bezug auf das Messinstrument (MRT oder CT), der Anzahl</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Target-Läsionen und in der Bewertung eines kompletten Ansprechens sowie basierend auf dem klinisch-neurologischen Status und der Kortisondosis auch in der Bewertung des partiellen Ansprechens, des stabilen Krankheitszustandes und des Krankheitsprogresses, wobei ein erhöhter Kortisonstatus alleine nicht zur Bewertung eines Progresses herangezogen wird. Unterschiede bestehen hinsichtlich der dimensionalen Messung (uni- und bi-dimensional) und damit einhergehend auch in der Definition messbarer- und nicht messbarer Läsionen, der Messintervalle und der Bewertung des Ansprechens basierend auf den prozentualen Größenveränderungen der Läsionen. Die für das hochmaligne Gliom entwickelten RANO-HGG-Kriterien und die für die ZNS-Metastasen weiterentwickelten RANO-BM-Kriterien unterscheiden sich somit allein in der Auswertung der radiologischen Befunde.</p> <p><i>Die Verhinderung neuer und die Reduktion bestehender ZNS-Metastasen ist patientenrelevant</i></p> <p>Die Wirkung einer systemischen zielgerichteten Therapie auf bereits vorhandene ZNS-Metastasen ist für den Patienten, seine Selbständigkeit und Lebensqualität relevant. Dies trifft insbesondere auf die in der Regel jüngeren Patienten mit ALK-positivem NSCLC zu. Therapeutische Ziele sind dabei die Verhinderung bzw. eine möglichst lange zeitliche Verzögerung eines weiteren zerebralen Progresses, die Verhinderung einer weiteren Größenzunahme vorhandener Metastasen bzw. ihre Größenreduktion und somit das Abwenden von auftretenden, zunehmenden oder nicht mehr</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beherrschbaren zerebralen Symptomen. Kann eine Therapie diese Ziele wirkungsvoll erreichen, werden für den Patienten zunächst die Erfahrung der direkt aus der fortschreitenden Metastasierung resultierenden Symptome kontrolliert, reduziert oder unterbunden. Gleichzeitig bedeutet dies aber für den Patienten auch, dass die Notwendigkeit weiterer Therapien - wie strahlentherapeutische Maßnahmen bis hin zur Ganzhirnbestrahlung - zumindest zeitlich verzögert, wenn nicht vermieden werden kann. Insbesondere Ganzhirnbestrahlungen führen in vielen Fällen zu akuten, für Patienten belastende Begleiterscheinungen wie starke Abgeschlagenheit (Fatigue), Schwindel, langanhaltender Haarausfall oder Übelkeit. Es kann aber auch zur Zunahme peritumorale Ödeme und damit zu einer weiteren Verschlechterung der zerebralen Symptomatik bei bestrahlten Patienten kommen. Zudem können nach einer Ganzhirnbestrahlung bestrahlungsbedingte Nekrosen, Enzephalopathien, Demyelinisierungen und Gefäßschäden auftreten. Diese sind teilweise irreversibel oder sogar progredient. Letztlich kann die Ganzhirnbestrahlung darüber hinaus auch Langzeitfolgen wie neurokognitive Defizite oder eine Insuffizienz der Hirnanhangdrüse haben. [13-15] Zusätzlich zu der mit der Ganzhirnbestrahlung einhergehenden möglicherweise massiven Einschränkung der Lebensqualität durch akute oder späte Bestrahlungsfolgen ist zu berücksichtigen, dass eine solche Therapie nur in ca. 40 % der Fälle wirksam im Sinne eines Ansprechens ist. [16]</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Alectinib erfüllt die Anforderungen an eine effektive zielgerichtete Erstlinientherapie beim ALK-positiven NSCLC in Bezug auf die ZNS-Wirksamkeit.</p> <p>Sie lassen sich wie folgt zusammenfassen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Für Patienten mit bereits bestehenden ZNS-Metastasen bei Therapiebeginn wird eine erfolgreiche Therapie bestimmt durch<ol style="list-style-type: none">a. Die Verhinderung – oder möglichst lange Prolongation bis zum Auftreten neuer ZNS-Metastasen bzw. des erneuten Wachstums zuvor bestehender ZNS-Metastasen – bestimmt durch die Zeit bis zum ZNS-Progressb. Die Kontrolle der bestehenden Metastasen – bestimmt durch die zerebrale Ansprechratec. Die Dauer der Metastasierungskontrolle – bestimmt durch die Dauer des zerebralen Ansprechens<p>A.</p>2. Für Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Therapiebeginn soll das Auftreten von ZNS-Metastasierungen möglichst verhindert oder mindestens verzögert werden – bestimmt durch die Zeit bis zum Eintritt einer ZNS-Metastasierung, sowie kumulative Inzidenzen für einen ZNS-Progress <p>Vor allem vor dem Hintergrund, dass die Patienten durch zielgerichtete Therapien deutlich länger progressionsfrei überleben und auch insgesamt länger überleben und somit die Wahrscheinlichkeit steigt,</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ZNS-Metastasen zu entwickeln, wird der präventiven Vermeidung von ZNS-Metastasen ein besonders hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>Eine Voraussetzung für eine zerebrale Wirksamkeit eines Wirkstoffes ist seine Verfügbarkeit im ZNS. Alectinib passiert die Blut-Hirn-Schranke und wird nicht aktiv über Efflux-Transporter aus dem ZNS ausgeschleust. [17] Somit verbleibt Alectinib im ZNS und ist in der Zerebrospinalflüssigkeit in therapeutischen Wirkspiegeln verfügbar. Alectinib ist daher systemisch und zerebral wirksam. [18, 19]</p> <p>Eine Auswertung der Patienten ohne bzw. mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn aus der ALEX-Studie zeigt für die Zeit bis zum ZNS-Progress einen signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Alectinib im Vergleich zur Crizotinib-Therapie. Für Patienten <u>ohne ZNS-Metastasen</u> zeigt sich ein deutlicher Vorteil in den kumulativen Inzidenzen, so dass diese nach 12 Monaten im Crizotinib-Arm 31,5 % betragen und im Alectinib-Arm nur 4,6 %. Dieser Effekt wird nach 24 Monaten mit 45,3 % im Crizotinib-Arm im Vergleich zu 7,2 % im Alectinib-Arm bestätigt. Für Patienten <u>mit ZNS-Metastasen</u> kann die ZNS-Wirksamkeit von Alectinib ebenfalls gezeigt werden: nach 12 Monaten liegt die kumulative Inzidenz einer ZNS-Progression im Crizotinib-Arm bei 58,3 % und bei 16,0 % im Alectinib-Arm. Nach zwei Jahren ist der Unterscheid weiterhin deutlich mit einer kumulativen Inzidenz von 62,9 % unter Crizotinib und von 19,4 % im Alectinib-Arm. Die Unterschiede der kumulativen Inzidenzen zeigen, dass der positive Effekt von Alectinib über die Zeit hinweg immer größer wird (vgl. Tabelle 1 - 3). Darüber hinaus wurde im Dossier dargestellt, dass hinsichtlich</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
des Ansprechens bereits vorhandener ZNS-Metastasen ein deutlicher Unterschied zugunsten von Alectinib besteht.			
Kumulative Inzidenz für ZNS-Metastasen	ITT		
	Alectinib n = 152 [%]	Crizotinib n = 151 [%]	Differenz Crizotinib zu Alectinib
	6-Monate	24,1	16,8
	12-Monate	41,4	32,0
	18-Monate	45,5	33,1
24-Monate	51,9	39,5	
Tabelle 1: Kumulative Inzidenzen der ZNS-Metastasierung der Gesamtpopulation (ITT)			
Kumulative Inzidenz für ZNS-Metastasen	Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn		
	Alectinib n = 88 [%]	Crizotinib n = 93 [%]	Differenz Crizotinib zu Alectinib
	6-Monate	15,4	14,2
	12-Monate	31,5	26,9
	18-Monate	36,8	29,6
24-Monate	45,3	38,1	
Tabelle 2: Kumulative Inzidenzen der ZNS-Metastasierung der Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn			

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
Kumulative Inzidenz für ZNS-Metastasen	Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn			
	Alectinib n = 64 [%]	Crizotinib n = 58 [%]	Differenz Crizotinib zu Alectinib	
	6-Monate	16,0	38,7	22,7
	12-Monate	16,0	58,3	42,3
	18-Monate	19,4	60,3	40,9
24-Monate	19,4	62,9	43,5	
<p>Tabelle 3: Kumulative Inzidenzen der ZNS-Metastasierung der Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn</p> <p>Unter anderem waren es auch die Ergebnisse der ALEX-Studie zur ZNS-Wirksamkeit, die zu einer priorisierten Erstlinientherapie-Empfehlung in den NCCN-Leitlinie für Alectinib führten. [20] Eine Bewertung von Alectinib im Rahmen eines „Relative Effectiveness Assessment“ durch das europäische HTA Netzwerk EUnetHTA kam ebenfalls zu dem Schluss, dass die ZNS-Wirksamkeit von Alectinib für die behandelten Patienten sehr relevant ist. [21]</p> <p>Alectinib zeigt damit von bisher noch keinem ALK-Inhibitor berichtete Ergebnisse in der Verzögerung der Erstmanifestation von ZNS-Metastasen bei gleichzeitiger besserer Wirksamkeit im Hinblick auf das Ansprechen und die Reduktion des Risikos zur Entstehung neuer ZNS-Metastasen. Diese bisher nicht erreichte ZNS-Effektivität ist für die</p>				

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>betroffenen Patienten von hohem und relevantem Vorteil.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung:</i></p> <p>Die außerordentlichen Ergebnisse zur ZNS-Wirksamkeit sind patientenrelevant. Aufgrund der hohen klinischen Relevanz der ZNS-Metastasen und ihrem Einfluss auf die Prognose der Patienten zeigt Alectinib in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der ALEX-Studie einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	<p>Patienten mit ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben im Vergleich zu anderen molekularbiologischen Entitäten des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms eine höhere Wahrscheinlichkeit im Krankheitsverlauf ZNS-Metastasen zu entwickeln. In der ALEX-Studie wurde der Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ erfasst, welcher definiert war als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten radiologischen Nachweis eines Krankheitsprogresses im ZNS. Der erste radiologische Nachweis einer Krankheitsprogression im ZNS konnte hierbei die Progression durch neu auftretende ZNS-Tumorläsionen und/oder das Fortschreiten von bereits zu Studienbeginn gemessenen Tumorläsionen umfassen. Da sich die Prognose der Patienten insbesondere durch das erstmalige Auftreten von ZNS-Metastasen oder die Progression vorhandener Metastasen in Verbindung mit einer neuauftretenden Symptomatik signifikant verschlechtert, hat der Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ für die vorliegende Patientenpopulation besondere klinische Relevanz. Dies ist auch durch die limitierten Therapiemöglichkeiten (Operation /Radiochirurgie/Strahlentherapie) für ZNS-Metastasen begründet, welche zudem in einer erheblichen Morbidität der Patienten resultieren können, unter anderem aufgrund von kognitiven Einschränkungen. Daher wird die Zeit bis zum ZNS-Progress für die hier untersuchte Patientenpopulation als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt betrachtet.</p> <p>In der ALEX-Studie wurde die ZNS-Progression mithilfe der RECIST</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1.1-Kriterien und der RANO-Kriterien für hochgradige Gliome (RANO-HGG) erhoben. Die RECIST 1.1-Kriterien basieren ausschließlich auf bildgebenden Verfahren, wohingegen die RANO-HGG-Kriterien auch den Kortikosteroidverbrauch und den klinisch-neurologischen Status der Patienten berücksichtigen. Die 2015 bzw. 2017 publizierten aber bisher nicht validierten RANO-Kriterien spezifisch für Hirnmetastasen (RANO-BM) und für leptomeningeale Metastasen (RANO-LM) konnten laut Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers nicht in der Studienplanung der ALEX-Studie berücksichtigt werden, da die Patientenrekrutierung bereits 2014 startete. Im vorliegenden Fall wird angenommen, dass die validierten RANO-HGG-Kriterien hinsichtlich der wesentlichen Aspekte, die mit diesen Kriterien zusätzlich zur radiologischen Methodik adressiert werden - der Kortikosteroidverbrauch und der klinisch-neurologische Status - auch für Patienten mit ZNS-Metastasen anwendbar sind. Dies entspricht auch der in der mündlichen Anhörung vorgebrachten Einschätzung relevanter Fachgesellschaften.</p> <p>In den initial im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Analysen wurden Patienten mit einem extrakraniellen bzw. systemischen Progress zensiert. Demnach blieben ZNS-Ereignisse, die nach einer vorherigen Progression außerhalb des ZNS aufgetreten sind, unberücksichtigt, wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt wird. In diesen Auswertungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Alectinib gegenüber Crizotinib sowohl nach RECIST 1.1-Kriterien (Hazard Ratio = 0,16 [0,10; 0,28], p-Wert < 0,001) als auch nach RANO³-HGG-Kriterien (Hazard Ratio = 0,18 [0,10; 0,33]; p-Wert < 0,001). Über die Hälfte der Patienten in der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie hatte keine ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (etwa 60 %). Eine Effektmodifikation für das Merkmal „ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja/nein)“ konnte nicht festgestellt werden.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen des Endpunktes „Zeit bis zum ZNS-Progress“ ohne die Zensierung der Patienten mit einer extrakraniellen bzw. systemischen Progression vorgelegt. Für die Auswertung entsprechend der RANO³-HGG-Kriterien hat der pharmazeutische Unternehmer jedoch nur Daten für Patienten mit bestehenden ZNS-Metastasen zu Studienbeginn herangezogen, obwohl laut Studienbericht Auswertungen für die Gesamtpopulation nach diesen Kriterien vorliegen. Somit kann hierbei ausschließlich die Auswertung nach RECIST² 1.1-Kriterien betrachtet werden, welche einen statistisch signifikanten Vorteil für Alectinib gegenüber Crizotinib zeigt (Hazard Ratio = 0,21 [0,13; 0,35], p-Wert < 0,001). Unabhängig von den fehlenden Auswertungen nach den RANO³-Kriterien sind auch die Ergebnisse ohne die Zensierung der Patienten mit einer Progression außerhalb des ZNS nur eingeschränkt interpretierbar. Dies ist darin begründet, dass in der ALEX-Studie keine vollständige Erfassung der ZNS-Progression erfolgte, da nach dem Ende der Therapie mit der zugewiesenen Studienmedikation keine weitergehende systematische Nachbeobachtung der ZNS-Progression durchgeführt wurde.</p> <p>Zudem bestehen weitere relevante Unsicherheiten in der Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse, da sich der Effekt auf die ZNS-Metastasierung in keinem weiteren patientenrelevanten Endpunkt widerspiegelt. So zeigen sich keine statistisch signifikanten Vorteile von</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Alectinib bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und in Morbiditätspunkten, die mit der ZNS-Metastasierung in Zusammenhang stehen könnten (z.B. Kopfschmerzen, fokalneurologische Defizite, epileptische Anfälle, neuropsychiatrische Syndrome oder Hirndruckzeichen). Bei den gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen, in denen Alectinib einen Vorteil zeigt, ist es nicht möglich zu differenzieren, ob diese eine Nebenwirkung der Behandlung mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Crizotinib oder Ausdruck der Hirndrucksymptomatik sind. Zudem kann nicht beurteilt werden, inwieweit der Effekt auf die ZNS-Metastasierung zu einer Verzögerung der Initiierung einer für die Patienten potentiell belastenden ZNS-spezifischen Folgetherapie geführt hat, da keine Informationen zur Art und zum Zeitpunkt der konkret zur Behandlung der ZNS-Metastasen durchgeführten Therapien vorliegen.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt von Alectinib gegenüber Crizotinib für den Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“. In Anbetracht der dargelegten methodischen Unsicherheiten und der Limitationen in der Beurteilung der unmittelbaren Bedeutung des festgestellten Effektes, lässt sich das Ausmaß des Vorteils für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erhebung eines explorativen Datenschnittes</p> <p>Der primäre Datenschnitt der ALEX Studie wurde am 9.2.2017 durchgeführt, für die Verträglichkeitsendpunkte folgte ein zweiter Datenschnitt am 9.5.2017. Der finale Datenschnitt wird erwartet, wenn 50 % der Patienten in der Studie verstorben sind, was voraussichtlich in der ersten Jahreshälfte 2020 eintreten wird.</p> <p>Zum 1.12.2017 wurde in der ALEX Studie ein explorativer Datenschnitt angefertigt, der ausschließlich prüfartzbasierte Endpunkte zur Wirksamkeit und Verträglichkeitsendpunkte enthält [22] Der Zeitpunkt dieses explorativen Datenschnitts liegt 21 Tage vor der Zulassung von Alectinib durch die EMA. Das anschließende Bereinigen der neuen Daten und die statistischen Auswertungen nehmen einige Wochen in Anspruch. Daher wurden die Ergebnisse nicht im Dossier dargestellt; sie sind dieser Stellungnahme beigefügt. [22]</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Folgende Endpunkte wurden in dem explorativen Datenschnitt erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Progressionsfreien Überleben nach Prüfarzt (INV) • Tumoransprechen (INV) (mit ORR, BOR und DOR) • Verträglichkeit <p>Das Hazard Ratio des Gesamtüberlebens bleibt stabil bei 0,76 und bestätigt den Trend für einen Vorteil für Alectinib; nach wie vor sind in beiden Behandlungsarmen die Mediane noch nicht erreicht. [22]</p> <p>Das Prüfarzt-basierte progressionsfreie Überleben (PFS), dessen Median im Datenschnitt vom 9.2.2017 noch nicht erreicht war, beträgt in diesem explorativen Datenschnitt 34,8 Monate unter Alectinib und 10,9 Monate unter Crizotinib. Damit leben Patienten unter Alectinib im Median zwei Jahre länger progressionsfrei als unter Crizotinib. Ein PFS von einem solchen Ausmaß ist aus Sicht von Roche für den Patienten höchst relevant. Die meist jungen Patienten bekommen durch die Behandlung mit Alectinib zwei Jahre zusätzliche Zeit, in denen sie ohne einen Progress ihr Leben weitgehend unverändert weiterführen können. Diese</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>progressionsfreie Zeit ist dreimal so lang wie die Zeit unter der Therapie mit Crizotinib. [22]</p> <p>Insgesamt erhärten die Ergebnisse des neuen, explorativen Datenschnitts die Resultate des ersten und zweiten Datenschnittes. Die Patienten profitieren von einer Therapie mit Alectinib aufgrund der überzeugenden Wirksamkeit und einer besseren Verträglichkeit gegenüber Crizotinib.</p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer einen explorativen Datenschnitt vom 1. Dezember 2017 vorgelegt. Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurde der Datenschnitt auf Wunsch des Study Steering Committees der ALEX-Studie durchgeführt, um mithilfe dieser explorativen Analyse den Median des Progressionsfreien Überlebens mit ausreichender Schätzgenauigkeit bestimmen zu können. Dieser Datenschnitt beinhaltet ausschließlich Prüfarztbasierte Endpunkte zur Mortalität, zum progressionsfreien Überleben und zu unerwünschten Ereignissen und keine Informationen zu patientenberichteten Endpunkten. In Fällen wie diesem, in denen geeignete prä-spezifizierte oder von regulatorischen Behörden angeforderte Datenschnitte für die Beurteilung des Zusatznutzens vorliegen, werden explorative, nicht-präspezifizierte Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>
S. 5, Zeile 1ff	<p>„Die Symptomatik wurde über die Symptomskalen der krankheitsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfasst. Dabei wurden die Symptome beziehungsweise Symptomkomplexe Dyspnoe und Schmerzen durch beide Fragebogen erhoben. Ausgewertet wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte. Dabei lagen für alle</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkte Auswertungen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor, für Symptome, die spezifisch für das Lungenkarzinom sind, lagen auch Auswertungen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Für den Endpunkt „Dyspnoe“, gemessen über den EORTC QLQ-LC13 Fragebogen, zieht das IQWiG die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung zur Bewertung heran (S. 35, Tabelle 16). Über die Ergebnisse der Analyse (HR: 1,76, 95 %-KI [1,05; 2,92], p-Wert 0,029) leitet das IQWiG einen geringeren Nutzen für Alectinib ab.</p> <p>Im vorliegenden Dossier hat sich Roche bewusst für die Darstellung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik entschieden, nicht bis zur bestätigten Verschlechterung. Aus Sicht von Roche ist dies die sachgerechte Analyse, da in dem vorliegenden Anwendungsgebiet Krankheitssymptome wie Dyspnoe bei Auftreten sofort adäquat symptomatisch behandelt werden müssen. Das Kriterium der bestätigten Verschlechterung ist demnach nicht angemessen.</p> <p>In der im Dossier von Roche dargestellten Analyse der Zeit bis zur</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ersten Verschlechterung des Symptoms „Dyspnoe“ im EORTC QLQ-LC13 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Alectinib und Crizotinib (HR: 1,36, 95 %-KI [0,91; 2,03], p-Wert 0,137). Das Symptom „Dyspnoe“ wird ebenfalls über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 erfasst. Die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung (HR: 1,15, 95 %-KI [0,72; 1,82], p-Wert 0,559) bestätigt das Ergebnis des Fragebogens EORTC QLQ-LC13. Roche sieht bzgl. des Symptoms „Dyspnoe“ keinen signifikanten Unterschied zwischen Alectinib und Crizotinib.</p> <p>Das IQWiG leitet weiterhin für das Symptom „Bluthusten“, gemessen über den EORTC QLQ-LC13 Fragebogen, diesmal die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung, einen geringeren Nutzen für Alectinib ab (HR: 3,33, 95 %-KI [0,93; 11,83], p-Wert 0,049).</p> <p>Bzgl. der Signifikanz liegt zwischen dem p-Wert (Log-Rank Test) und dem 95 %-KI (Cox-Modell) eine Diskrepanz vor. Der geringere Nutzen wird über den signifikanten p-Wert abgeleitet, mit der Begründung, dass der p-Wert die Primäranalyse darstelle.</p> <p>Roche hat im Nutzendossier stets erwähnt, dass, unabhängig von Analyse und Endpunkt, das Konfidenzintervall zum Ableiten des</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzens herangezogen werden sollte. Da der p-Wert das Ergebnis eines reinen Testproblems darstellt und keinerlei quantitative Aussagen über die Effektstärke machen kann, kann nur über das Konfidenzintervall das Ausmaß des Zusatznutzens festgestellt werden. Da bzgl. des Konfidenzintervalls kein geringerer Nutzen abzuleiten ist, sieht Roche keinen signifikanten Nachteil für das Symptom „Bluthusten“ für Alectinib</p> <p>Die Intensität des Symptoms „Bluthusten“ wurde durch einen Wert von 0 (keine Symptomatik) bis 100 (größtmögliche Symptomatik) erfasst. Der mittlere Wert für „Bluthusten“ betrug im Alectinib Arm zu Studienbeginn 2,83 Punkte (SD 10,41, n = 106 Patienten). Im Crizotinib Arm betrug er 3,82 Punkte (SD 12,68, n = 96 Patienten). Im zeitlichen Verlauf der ALEX Studie stieg der mittlere Wert niemals über 5,56 (Alectinib) bzw. 3,82 (Crizotinib), und befand sich überwiegend in einem Bereich von 0-1,5 Punkten. [23] Aufgrund dieser konstant extrem geringen Intensität des mittleren Symptomwerts in beiden Armen kann davon ausgegangen werden, dass das Symptom „Bluthusten“ gesamthaft in der Studienpopulation nur eine untergeordnete Rolle gespielt hat. Auch bei der Erfassung der Verträglichkeit trat Bluthusten nicht als signifikantes Signal auf.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Für die Bewertung der Ergebnisse der EORTC-Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 ist die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik heranzuziehen, da dies aus klinischer und methodischer Sicht die sachgerechte Analyse darstellt.</p> <p>Aus Sicht von Roche sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Krankheitssymptome wie Dyspnoe bei Auftreten sofort adäquat symptomatisch zu behandeln. Daher ist das Kriterium der bestätigten Verschlechterung nicht angemessen.</p>	<p>Für die Erfassung der Symptomatik wurden in der ALEX-Studie die Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 eingesetzt. Die Symptomkomplexe Dyspnoe und Schmerzen wurden in beiden Fragebögen erhoben. Für alle Endpunkte liegt die Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte vor. Für ausgewählte Symptome des Lungenkarzinoms lag zusätzlich die a priori definierte Auswertung der Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte vor. Die bestätigte Verschlechterung war definiert als Verschlechterung über mindestens zwei aufeinanderfolgende Messungen oder Tod innerhalb von fünf Wochen nach initialer Verschlechterung.</p> <p>Bei der Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zeigt sich im EORTC QLQ-C30 Fragebogen für die Symptome Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib. Für alle anderen Symptomkomplexe zeigt sich in diesem Fragebogen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen sowohl für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung als auch bis zur bestätigten</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.</p> <p>Im EORTC QLQ-LC13 zeigt sich bei der Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib bei dem Symptom Dysphagie. Dagegen ist für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib für das Symptom Dyspnoe vorhanden.</p> <p>Aufgrund von unterschiedlichen Berechnungsmethoden liegt für das Symptom Bluthusten bei der Betrachtung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte eine Diskrepanz zwischen dem p-Wert und dem 95 %- Konfidenzintervall vor. Da der p-Wert a priori als primäre Testmethode festgelegt wurde, wird dieser für die Beurteilung des Effektes verwendet. Demnach liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib für das Symptom Bluthusten vor (Hazard Ratio = 3,33 [0,93; 11,83], p-Wert = 0,049). Unter Berücksichtigung der im Mittel durchgehend niedrigen Symptomwerte in beiden Studienarmen und des geringen Anteils der von einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betroffenen Patienten, wird diesem Nachteil im Symptom Bluthusten nur eine geringfügige Relevanz beigemessen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der beiden Fragebögen zeigt sich für vier</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Symptome (insbesondere gastrointestinale Symptome) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib gegenüber Crizotinib. Für das Lungenkarzinom-spezifische Symptom Dyspnoe liegt in einem der erhobenen Fragebögen (EORTC QLQ-LC13) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib gegenüber Crizotinib vor. Dieser Effekt im Endpunkt Dyspnoe zeigt sich nicht im EORTC QLQ-C30 Fragebogen. Jedoch sind die vorliegenden Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet, da die Rücklaufquote für beide Fragebögen bereits zu Studienbeginn $\leq 70\%$ betrug. Nach Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers lagen zu Studienbeginn die Erhebungsinstrumente (Fragebögen) nicht in allen Studienzentren vor, sodass die ersten eingeschlossenen Patienten in die ALEX-Studie keine Werte abgeben konnten. Somit waren die fehlenden Werte zu Studienbeginn nicht auf einzelne Studienzentren beschränkt, sondern verteilten sich über alle teilnehmenden Zentren der ALEX-Studie. Es bleibt unklar inwieweit die Patienten mit fehlenden Werten repräsentativ für die Gesamtstudienpopulation sind. Im vorliegenden Fall weisen die Ergebnisse einiger verwandter Nebenwirkungskomplexe in dieselbe Richtung wie die statistisch signifikanten Ergebnisse aus den EORTC-Erhebungen. Es wird davon ausgegangen, dass die Werte nicht systematisch fehlen. Basierend auf der vorliegenden</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Datenkonstellation sind die Ergebnisse daher trotz der geringen Rücklaufquoten interpretierbar. Allerdings ist aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten keine abschließende Beurteilung der Ergebnisse zur Symptomatik möglich, sodass insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Alectinib abgeleitet werden kann.
S.48, Zeile 1ff	<p>„Unabhängig davon ist ein die Zeit bis zum ZNS-Progress hinausögernder Effekt von Alectinib für beide Operationalisierungen (nach RECIST und nach RANO) sichtbar, und zwar mit ähnlichen relativen Effekten (Hazard Ratio) und zugehörigen Konfidenzintervallen. Allerdings sind diese Auswertungen auch aus methodischen Gründen nur eingeschränkt interpretierbar, da Patientinnen und Patienten, die zuvor eine andere Progression hatten, für den Endpunkt ZNS-Progression zensiert wurden.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Aus Sicht von Roche ist im Rahmen einer Competing-Risk-Analyse zur Berechnung des Cause-Specific Hazard-Ratios die Zensierung der konkurrierenden Ereignisse das adäquate methodische</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgehen. [24]</p> <p>Die andere (systemische) Progression muss als konkurrierendes Ereignis für den ZNS-Progress angesehen werden, da nach der systemischen Progression die Behandlung beendet wurde und eine mögliche anschließende ZNS-Progression nicht mehr erfasst wurde. Ignoriert man den systemischen Progress und zensiert Patienten später (administrativ oder zum Todeszeitpunkt) oder wertet den Tod als Ereignis (ähnlich der Analyse des progressionsfreien Überlebens), so ignoriert man alle nicht erfassten ZNS-Progressen nach der systemischen Progression. Basierend auf den vorliegenden Ereignissen ist davon auszugehen, dass sich diese überproportional im Crizotinib-Arm ereignet haben. Dies führt dazu, dass klassische Time-to-Event-Analysen stark zuungunsten von Alectinib verzerrt wären, weswegen Roche auf eine Darstellung dieser Analysen im Dossier verzichtet hat.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Für die Differenzierung des Progresses zwischen systemischem</p>	<p>In den initial im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Progress und ZNS-Progress ist die Competing-Risk-Analyse das adäquate methodische Vorgehen, das zu einer Zensierung der konkurrierenden Ereignisse führt. Die Ergebnisse für die Zeit bis zum ZNS-Progress sind interpretierbar und belegen die signifikant überlegene Wirksamkeit von Alectinib gegenüber Crizotinib.</p>	<p>vorgelegten Analysen wurden Patienten mit einem extrakraniellen bzw. systemischen Progress zensiert. Demnach blieben ZNS-Ereignisse, die nach einer vorherigen Progression außerhalb des ZNS aufgetreten sind, unberücksichtigt, wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt wird. In diesen Auswertungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Alectinib gegenüber Crizotinib sowohl nach RECIST 1.1-Kriterien (Hazard Ratio = 0,16 [0,10; 0,28], p-Wert < 0,001) als auch nach RANO-HGG-Kriterien (Hazard Ratio = 0,18 [0,10; 0,33]; p-Wert < 0,001). Über die Hälfte der Patienten in der Studie hatte keine ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (etwa 60 %). Eine Effektmodifikation für das Merkmal „ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja/nein)“ konnte nicht festgestellt werden.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen des Endpunktes „Zeit bis zum ZNS-Progress“ ohne die Zensierung der Patienten mit einer extrakraniellen bzw. systemischen Progression vorgelegt. Für die Auswertung entsprechend der RANO-HGG-Kriterien hat der pharmazeutische Unternehmer jedoch nur Daten für Patienten mit bestehenden ZNS-Metastasen zu Studienbeginn herangezogen, obwohl laut Studienbericht Auswertungen für die Gesamtpopulation nach diesen Kriterien vorliegen. Somit kann hierbei ausschließlich</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		die Auswertung nach RECIST 1.1-Kriterien betrachtet werden, welche einen statistisch signifikanten Vorteil für Alectinib gegenüber Crizotinib zeigt (Hazard Ratio = 0,21 [0,13; 0,35], p-Wert < 0,001). Unabhängig von den fehlenden Auswertungen nach den RANO-Kriterien sind auch die Ergebnisse ohne die Zensierung der Patienten mit einer Progression außerhalb des ZNS nur eingeschränkt interpretierbar. Dies ist darin begründet, dass in der ALEX-Studie keine vollständige Erfassung der ZNS-Progression erfolgte, da nach dem Ende der Therapie mit der zugewiesenen Studienmedikation keine weitergehende systematische Nachbeobachtung der ZNS-Progression durchgeführt wurde.
S.57, Zeile 30ff	„Als Ausgangsbasis für seine Berechnungen schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2017 auf 61 529 Patientinnen und Patienten. Damit liegt diese höher als die Prognose des RKI für das Jahr 2020 mit 59 900 Neuerkrankungen (...) sowie als die prognostizierten Inzidenzen in den Dossiers zu Crizotinib (55 600 Neuerkrankungen für 2014) und Ceritinib (56 095 Neuerkrankungen für 2017) (...)“	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Bevölkerung in Deutschland unterliegt einem demografischen Wandel. Da die Neuerkrankungsraten für das Lungenkarzinom in den älteren Bevölkerungsschichten deutlich höher sind als in den jüngeren Bevölkerungsschichten, wurde von Roche ein Modell zur Schätzung der Inzidenz verwendet, das die Altersstruktur berücksichtigt und entsprechend eine präzisere Prognose von Patientenzahlen ermöglicht.</p> <p>Die niedrigere prognostische Inzidenz der oben genannten, vorherigen Verfahren zum ALK-positiven NSCLC in der Erstlinie resultiert vermutlich daher, dass in den anderen Dossiers zwar die veränderte Bevölkerungszahl zur Schätzung der Inzidenz in Betracht gezogen wurde, nicht aber die Verschiebung der Altersstruktur und der damit einhergehenden höheren Inzidenz.</p> <p>Zudem ist Roche grundsätzlich der Meinung, dass die Inzidenz die richtige Grundlage der Modelle ist. Ein rein inzidenzbasiertes Modell vernachlässigt jedoch solche Patienten, die aus frühen Stadien im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Fernmetastasen erleiden, und dadurch ebenfalls für eine Therapie mit dem jeweiligen Wirkstoff in dem Jahr der</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dossiereinreichung in Frage kommen. Analog dem Vorgehen, das bereits im Dossier für Alectinib im Anwendungsgebiet nach Crizotinib-Vorbehandlung dargestellt wurde, rechnet Roche im vorliegenden Dossier zu Alectinib als Erstlinientherapie, die Anteile der Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen, dazu. Dieser Schritt wirkt einer Unterschätzung der Population durch ein reines Inzidenzmodell entgegen und stellt auch gemäß IQWiG eine Präzisierung des bisherigen Vorgehens dar. [25] Aus Sicht von Roche ist dies das korrekte Vorgehen.</p> <p>Hinsichtlich des Anteils an ALK-positiven Patienten an der Gesamtheit der Patienten mit NSCLC ist festzuhalten, dass der G-BA diesen in vorherigen Verfahren zur Erstlinientherapie des NSCLC mit 2,0 bis 3,9 % angegeben hat. [26-28] In den Verfahren nach Vortherapie rechnet der G-BA jedoch anteilig mit 2,0 bis 7,0 %. [29, 30] Roche sieht hier keine ausreichende Evidenz, die eine Unterscheidung des Anteils an ALK-positiven Patienten in Abhängigkeit von der Therapielinie rechtfertigt. In beiden Fällen kann als plausibelster Wert ein Anteil von 5 % herangezogen werden.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Für die Berechnung der Patientenzahlen sollte eine an die Altersverschiebung angepasste höher prognostizierte Inzidenz des Lungenkarzinoms die Grundgesamtheit bilden. Außerdem sollten Patienten aus früheren Stadien mit Progression in ein fortgeschrittenes Stadium berücksichtigt und ein höher angesetzter Anteilswert der ALK-Translokation zur Berechnung herangezogen werden.</p>	<p>Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet ALK-positives nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom zu ermöglichen (Ceritinib, Beschluss vom 1. Februar 2018) wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird nur die Inzidenz für 2017 (56 095 Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen, da es sich hier um Patienten in Erstlinientherapie handelt und es damit unwahrscheinlich ist, dass die prävalenten Patienten der Vorjahre noch keine Erstlinienbehandlung erhalten haben. Über folgende Rechenschritte wird diese Patientenpopulation auf die Zielpopulation eingegrenzt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei 79,34 % bis 82,03 % (44.506 bis 46.015 Patienten).⁷ 2. Davon befinden sich 51,8 % bis 58,76 % der Patienten im

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Stadium IIIB oder im Stadium IV (23.054 bis 27.038 Patienten).⁷</p> <p>3. Der Anteil der Patienten mit ALK-positiven Tumoren liegt bei 2,0 bis 3,9 %. Dementsprechend weisen 461 bis 1.054 Patienten einen ALK-positiven Tumor auf.^{1,2}</p> <p>4. Eine Erstlinientherapie wird in 92,3 % bis 93,7 % der Fälle durchgeführt (426 bis 988 Patienten).⁷</p> <p>5. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 86,07 % ergeben sich 366 bis 850 Patienten in der Zielpopulation.</p> <p>Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.</p>

¹ Crizotinib: Nutzenbewertung IQWiG zum Beschluss vom 16. Juni 2016 (A15-59)

² Ceritinib: Nutzenbewertung IQWiG zum Beschluss vom 1. Februar 2018 (A17-32)

Folgetherapien ALEX-Studie:

t_cm_CMCTH_ADISC_CNCM_DISTRT_IT Concomitant Anti-Cancer Treatments Administered After Trial
Treatment Discontinuation

Protocol: BO28984

Study Population: Intent to Treat Population, Patients Discontinued Trial Treatment

Class Treatment	Crizotinib (N=105)	Alectinib (N=68)	Total (N=173)
Total number of patients with at least one treatment	40 (38.1%)	31 (45.6%)	71 (41.0%)
TYROSINE KINASE INHIBITORS			
Total number of patients with at least one treatment	34 (32.4%)	18 (26.5%)	52 (30.1%)
CERITINIB	14 (13.3%)	4 (5.9%)	18 (10.4%)
CRIZOTINIB	2 (1.9%)	9 (13.2%)	11 (6.4%)
ALECTINIB	10 (9.5%)	0	10 (5.8%)
LORLATINIB	2 (1.9%)	5 (7.4%)	7 (4.0%)
BRIGATINIB	4 (3.8%)	1 (1.5%)	5 (2.9%)
GEFITINIB	2 (1.9%)	0	2 (1.2%)
ENTRECTINIB	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
ERLOTINIB	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
PLATINUM COMPOUNDS			
Total number of patients with at least one treatment	6 (5.7%)	19 (27.9%)	25 (14.5%)
CARBOPLATIN	1 (1.0%)	12 (17.6%)	13 (7.5%)
CISPLATIN	5 (4.8%)	7 (10.3%)	12 (6.9%)
ANTIMETABOLITES			
Total number of patients with at least one treatment	6 (5.7%)	17 (25.0%)	23 (13.3%)
PEMETREXED	5 (4.8%)	10 (14.7%)	15 (8.7%)
PEMETREXED DISODIUM	0	5 (7.4%)	5 (2.9%)
GEMCITABINE	0	2 (2.9%)	2 (1.2%)
GEMCITABINE HYDROCHLORIDE	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
TAXANES			

Total number of patients with at least one treatment	1 (1.0%)	3 (4.4%)	4 (2.3%)
PACLITAXEL	0	3 (4.4%)	3 (1.7%)
DOCETAXEL	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
ANGIOGENESIS INHIBITORS			
Total number of patients with at least one treatment	0	2 (2.9%)	2 (1.2%)
BEVACIZUMAB	0	2 (2.9%)	2 (1.2%)
ANTINEOPLASTIC AGENTS NEC			
Total number of patients with at least one treatment	1 (1.0%)	1 (1.5%)	2 (1.2%)
ANTINEOPLASTIC AGENT NOS	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
FAZ053 (ANTI PD-L1)	0	1 (1.5%)	1 (0.6%)
IMMUNOSTIMULANTS			
Total number of patients with at least one treatment	0	2 (2.9%)	2 (1.2%)
NIVOLUMAB	0	2 (2.9%)	2 (1.2%)
ALKYLATING AGENTS			
Total number of patients with at least one treatment	0	1 (1.5%)	1 (0.6%)
CYCLOPHOSPHAMIDE	0	1 (1.5%)	1 (0.6%)
CYTOTOXIC ANTIBIOTICS			
Total number of patients with at least one treatment	0	1 (1.5%)	1 (0.6%)
DOXORUBICIN	0	1 (1.5%)	1 (0.6%)

For frequency counts by treatment, multiple occurrences of the same treatment in an individual are counted only once.

Data cutoff: 09 February 2017.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdpt7853/bo28984/t_cm.sas

Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7853t/t28984a/reports/t_cm_CMCTH_ADISC_CNCM_DISTRT_IT.out

29MAY2017 15:28

Page 1 of 2

t_cm_CMCTH_ADISC_CNCM_DISTRT_IT Concomitant Anti-Cancer Treatments Administered After Trial Treatment Discontinuation

Protocol: BO28984

Study Population: Intent to Treat Population, Patients Discontinued Trial Treatment

Class Treatment	Crizotinib (N=105)	Alectinib (N=68)	Total (N=173)
<hr/>			
VINCA ALKALOIDS			
Total number of patients with at least one treatment	0	1 (1.5%)	1 (0.6%)
VINCRIStINE	0	1 (1.5%)	1 (0.6%)

For frequency counts by treatment, multiple occurrences of the same treatment in an individual are counted only once.

Data cutoff: 09 February 2017.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdpt7853/bo28984/t_cm.sas

Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7853t/t28984a/reports/t_cm_CMCTH_ADISC_CNCM_DISTRT_IT.out

29MAY2017 15:28

Page 2 of 2

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft: Gültigkeit abgelaufen [online]. Stand: 02.2010. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007l_S3_Praevention_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Lungenkarzinoms_2010-abgelaufen.pdf [Zugriff: 12.09.2017]. 2010.
2. Sperduto, P. W., Kased, N., Roberge, D., Xu, Z., Shanley, R. et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30(4): 419-25.
3. Ji, Z., Bi, N., Wang, J., Hui, Z., Xiao, Z. et al. Risk factors for brain metastases in locally advanced non-small cell lung cancer with definitive chest radiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2014; 89(2): 330–337.
4. Fallet, V., Cadranet, J., Doubre, H., Toper, C., Monnet, I. et al. Prospective screening for ALK: clinical features and outcome according to ALK status. *Eur J Cancer* 2014; 50(7): 1239-46.
5. Weller, M., Schlegel, U., Schachert, G. Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica. Therapie-Handbuch. Elsevier Urban & Fischer. München. 2015: 1–9.
6. Guérin, A., Sasane, M., Zhang, J., Culver, K. W., Dea, K. et al. Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. *Journal of medical economics* 2015; 18(4): 312-22.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Alectinib [online]. Stand: 19.10.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4801/2017-10-19_AM-RL-XII_Alectinib_D-281_ZD.pdf [Zugriff: 19.04.2018]. 2017.
8. Di Lorenzo, R., Ahluwalia, M. S. Targeted therapy of brain metastases: latest evidence and clinical implications. *Therapeutic advances in medical oncology* 2017; 9(12): 781–796.
9. Brown, P. D., Jaeckle, K., Ballman, K. V., Farace, E., Cerhan, J. H. et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316(4): 401–409.
10. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica. AWMF-Registernummer: 030/060. Entwicklungsstufe: S2k. Federführend: Prof. Dr. Michael Weller, Zürich. Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

11. Wen, P. Y., Macdonald, D. R., Reardon, D. A., Cloughesy, T. F., Sorensen, A. G. et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010; 28(11): 1963-72.
12. Lin, N. U., Lee, E. Q., Aoyama, H., Barani, I. J., Barboriak, D. P. et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol* 2015; 16(6): e270-8.
13. Brown, P. D., Asher, A. L., Ballman, K. V., Farace, E., Cerhan, J. H. et al. NCCTG N0574 (Alliance): A phase III randomized trial of whole brain radiation therapy (WBRT) in addition to radiosurgery (SRS) in patients with 1 to 3 brain metastases. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(18_suppl): LBA4-LBA4.
14. Chang, E. L., Wefel, J. S., Hess, K. R., Allen, P. K., Lang, F. F. et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2009; 10(11): 1037–1044.
15. Shaw, M. G., Ball, D. L. Treatment of brain metastases in lung cancer: strategies to avoid/reduce late complications of whole brain radiation therapy. *Current treatment options in oncology* 2013; 14(4): 553–567.
16. Peters, S., Bexelius, C., Munk, V., Leigh, N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2016; 45: 139-62.
17. Kodama, T., Hasegawa, M., Takanashi, K., Sakurai, Y., Kondoh, O. et al. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74(5): 1023-8.
18. Gadgeel, S. M., Gandhi, L., Riely, G. J., Chiappori, A. A., West, H. L. et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *The Lancet Oncology* 2014; 15(10): 1119-1128.
19. Gainor, J. F., Sherman, C. A., Willoughby, K., Logan, J., Kennedy, E. et al. Alectinib salvages CNS relapses in ALK-positive lung cancer patients previously treated with crizotinib and ceritinib. *J Thorac Oncol* 2015; 10(2): 232-6.
20. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer Version 9.2017. Adapted with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Guideline Non-Small Cell Lung Cancer 9.2017. © 2017 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All

rights reserved. The NCCN Guidelines® and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of NCCN. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines, go online to NCCN.org. The NCCN Guidelines are a work in progress that may be refined as often as new significant data becomes available. The National Comprehensive Cancer Network makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way. [online]. Stand: 09.2017. URL: <http://www.nccn.org/professionals/> [Zugriff: 20.10.2017]. 2017.

21. European Network For Health Technology Assessment (EUnetHTA). ALECTINIB AS MONOTHERAPY FOR THE FIRST-LINE TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH ALK-POSITIVE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER - Project ID: PTJA03 - Version 1.3 [online]. Stand: 22.01.2018. URL: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/PTJA03-Alectinib-Final-Assessment-Report.pdf> [Zugriff: 19.04.2018]. 2018.

22. Roche. Zusätzliche Analysen der Studie ALEX - Explorativer Datenschnitt. 2017.

23. Roche. Zusätzliche Analysen der Studie ALEX - Bluthusten ANCOVA. 2017.

24. Kleinbaum, D. G., Klein, M. Survival analysis: A self-learning text, Kapitel 9. Statistics for Biology and Health. 3rd. ed. edition. Springer. New York. 2012: XV, 590.

25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 526. Auftrag: A17-19. Version 1.0 [online]. Stand: 28.07.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1918/2017-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Alectinib_D-281.pdf [Zugriff: 12.04.2018]. 2017.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ceritinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 01.02.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4790/2018-02-01_AM-RL-XII_Ceritinib_nAWG_D-296_TrG.pdf [Zugriff: 12.04.2018]. 2018.

27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 16.06.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-RI-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf [Zugriff: 12.04.2018]. 2016.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht

kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 03.08.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf [Zugriff: 12.04.2018]. 2017.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib [online]. Stand: 19.10.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4600/2017-10-19_AM-RL-XII_Alectinib_D-281_TrG.pdf [Zugriff: 12.04.2018]. 2017.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib (Ablauf der Befristung) [online]. Stand: 19.10.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4603/2017-10-19_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_TrG.pdf [Zugriff: 12.04.2018]. 2017.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	24.04.2018
Stellungnahme zu	Alectinib (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) (neues Anwendungsgebiet), Nr. 612, A17-67, Version: 1.0, Stand: 28.03.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Bronchialkarzinome waren 2013 bei Männern die zweithäufigste, bei Frauen die dritthäufigste maligne Erkrankung in Deutschland (1). Sie waren 2015 für 45.224 Todesfälle verantwortlich und somit die vierthäufigste Krebstodesursache (2). Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten nahmen in den letzten Jahren bei Männern ab, bei Frauen zu. Sie folgen damit den veränderten Rauchgewohnheiten der Geschlechter. Bronchialkarzinome haben eine ungünstige Prognose mit einer durchschnittlichen relativen Fünf-Jahres-Überlebensrate von 20,8 % bei Frauen und 16,1 % bei Männern (1).</p> <p>Rauchen ist der wichtigste Risikofaktor für Bronchialkarzinome und damit für über 80 % der Fälle verantwortlich (3). Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom („non-small cell lung cancer“, NSCLC) ist mit ca. 80 % der häufigste histologische Subtyp, mehr als 65 % dieser Patienten haben bereits bei Diagnose eine lokal fortgeschrittene oder bereits metastasierte Erkrankung (4).</p> <p>Die Behandlung des NSCLC erfolgt nach klinischer Stadieneinteilung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der Lungenfunktion und der Komorbiditäten. Die Behandlungsstrategien des NSCLC haben sich in den letzten Jahren verschoben und orientieren sich nicht mehr allein an der Stadieneinteilung der Patienten auf der Grundlage der Histologie, sondern zunehmend an der molekulargenetischen Klassifikation anhand genetischer Veränderungen innerhalb der sogenannten „Driver-Onkogene“ (5).</p> <p>Etwa 50 % der NSCLC weisen mindestens eine genetische Alteration auf (5). Bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie bei</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erwachsenen richtet sich die Auswahl der Therapie daher nach den (molekular-)genetischen Alterationen (Epidermal-Growth-Factor-Receptor(EGFR)-Mutation, Anaplastische-Lymphomkinase-(ALK)-Mutation oder nach dem Protoonkogen Tyrosin-Proteinkinase ROS (ROS1)) und der Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression auf den Tumorzellen. Zur Verfügung stehen u. a. die ALK-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, die EGFR-TKI Afatinib, Erlotinib, Gefitinib sowie die Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab (6;7).</p> <p>Die ALK gehört zu den Rezeptortyrosinkinasen, die am Wachstum von Zellen beteiligt sind. Das EML4-ALK-Fusionsonkogen, das durch eine Inversion im Chromosom 2 und die Fusion zwischen dem Echinoderm-microtubule-associated-protein-like-4-(EML4)-Gen und dem ALK-Gen entsteht, bedingt die dauerhafte Expression einer chimären Tyrosinkinase mit einer erhöhten katalytischen Kinasenaktivität, Signaltransduktionsaktivität und onkogener Aktivität (5;8). Dieses Fusionsonkogen kommt bei etwa 3–7 % der NSCLC-Patienten vor, wobei junges Alter, Nichtraucher/Wenigraucher und Adenokarzinome mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für diese Mutation assoziiert sind (5;8).</p> <p>Alectinib (Alecensa®) wurde im Februar 2017 zugelassen in Europa zur Behandlung von ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und eine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität erfahren haben (9). Diese Zulassung war eine bedingte Zulassung („conditional marketing authorisation“), die auf der Grundlage weniger umfangreicher Daten erteilt wird, als normalerweise für eine Zulassung erforderlich sind (10). Diese bedingte Zulassung wurde für Alectinib als TKI der zweiten Generation erteilt, da der Wirkstoff zur Behandlung einer</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lebensbedrohlichen Krankheit bestimmt ist und der TKI der ersten Generation Crizotinib bereits eine Wirksamkeit bei ALK-positivem NSCLC gezeigt hatte (9;11). Als Auflage im Rahmen der bedingten Zulassung ist die Beendigung der bereits laufenden Phase-III-Studie ALEX erteilt worden, damit Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Alectinib bei NSCLC nachgereicht werden können (9).</p> <p>Im Dezember 2017 erfolgte die Zulassungserweiterung von Alectinib als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten. Gleichzeitig wurde die bedingte Zulassung in eine Zulassung ohne spezifische Auflagen umgewandelt (12).</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme soll der Nutzen von Alectinib in der Indikation Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC beurteilt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
IQWiG Dossier- bewertung, S. 9; DossierpU, Modul 4A, S. 31	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung ist in Tabelle 1 dargestellt: Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) in der Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Alectinib</p> <table border="1" data-bbox="297 667 1247 842"> <thead> <tr> <th data-bbox="297 667 432 740">Fragestellung</th> <th data-bbox="432 667 909 740">Indikation</th> <th data-bbox="909 667 1247 740">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="297 740 432 842">1</td> <td data-bbox="432 740 909 842">Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC^b</td> <td data-bbox="909 740 1247 842">Crizotinib</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. ALK: anaplastische Lymphomkinase; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union for International Cancer Control</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC ^b	Crizotinib	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a						
1	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC ^b	Crizotinib						
IQWiG Dossier- bewertung, S. 12; DossierpU, Modul 4A, S. 20	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der Festlegung des G-BA zur ZVT.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die Auswahl der ZVT des G-BA nachvollziehbar und adäquat.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Alectinib nach §35a SGB V.</p>						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 9 ff.;</p> <p>DossierpU, Modul 4A, S. 78 ff.</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der pU reichte die noch laufende, offene, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie ALEX ein (NCT02075840, Sponsor: Hoffmann-La Roche). Eingeschlossen wurden 303 systemisch nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiertem (Stadium IIIB/IV) ALK-positivem NSCLC, die entweder 2 x täglich 600 mg Alectinib (n = 152) oder 2 x täglich 250 mg Crizotinib (n = 151) bekommen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) (0/1 vs. 2), ethnischer Zugehörigkeit (Asiaten vs. Nicht-Asiaten) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein) (13).</p> <p>Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben („progression-free survival“, PFS; bewertet durch den Prüfarzt), als sekundäre Endpunkte (bewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee, „Independent Review Committee“, IRC) werden u. a. erhoben: Zeit bis zum ZNS-Progress, objektive Ansprechrage („objective response rate“, ORR), Dauer des Ansprechens („duration of response“, DOR), Gesamtüberleben („overall survival“, OS) und ZNS-Ansprechen.</p> <p>Die Studie besteht aus einer Screeningphase, einer Behandlungsphase, einer optionalen Postprogressphase für Patienten mit isoliertem asymptomatischen ZNS-Progress und einer Postbehandlungsphase nach Behandlungsende. Die Behandlung erfolgt bis zum radiologisch dokumentierten Progress oder bis zum Auftreten nicht tolerabler Toxizität, bis zur Rücknahme der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme oder bis zum Tod. Nach radiologisch dokumentiertem isoliertem asymptomatischen ZNS-Progress können die Patienten eine lokale Therapie der Metastasen erhalten und die Behandlung im jeweiligen Behandlungsarm bis zum Auftreten von symptomatischem</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 14; DossierpU, Modul 4A, S. 86</p>	<p>Progress oder systemischem Krankheitsprogress fortführen. Ein Crossover ist nicht zugelassen, Patienten aus dem Crizotinib-Arm könnten aber nach Progression Alectinib erhalten haben, falls es in ihren Ländern bereits zugelassen war (13).</p> <p>Der pU reichte die primäre Analyse nach 164 Progressionsereignissen (Datenschnitt: 9. Februar 2017) ein sowie eine zusätzliche Analyse der Schadensendpunkte (Nebenwirkungen), die durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) angefordert worden war (Datenschnitt: 9. Mai 2017).</p>	<p>Für die Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und Lebensqualität werden die Daten des 1. Datenschnittes vom 9. Februar 2017 verwendet. Die Bewertung der Nebenwirkungen basiert auf den Daten des 2. Datenschnittes vom 9. Mai 2017.</p>
	<p><u>Kritik am Studiendesign</u></p> <p>Der Anteil der Patienten mit ZNS-Metastasierung zu Studienbeginn (42 % im Alectinib-Arm, 38 % im Kontrollarm) ist in der ALEX-Studie deutlich höher als in anderen Untersuchungen an therapienaiven Patienten mit ALK-positivem NSCLC: Er lag bei 26 % im Crizotinib-Arm und bei 27 % im Kontrollarm in der PROFILE-1014-Studie zur Evaluation von Crizotinib als Erstlinientherapie im Vergleich zur Chemotherapie (14) sowie bei 14 % im Alectinib-Arm und 28 % im Kontrollarm der J-ALEX-Studie (Alectinib in Vergleich mit Crizotinib in der Erstlinientherapie bei japanischen Patienten; (15)).</p> <p>Seit 2014 gilt Crizotinib als vorrangige Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem ALK-positivem NSCLC. Crizotinib bewirkt gegenüber platinbasierter Chemotherapie eine PFS-Verlängerung bei hoher Remissionsrate von 74 % sowie eine bessere Symptomkontrolle und gesundheitsbezogene Lebensqualität (14). Dabei kommt es aber regelhaft und häufig früh zur Progression entweder durch die Entwicklung resistenzvermittelnder Mutationen oder durch die geringe ZNS-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 200 ff.</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 48</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 71</p>	<p>Gängigkeit von Crizotinib (16). So wiesen 60 % der Patienten, die nach Crizotinib-Versagen mit Ceritinib, einem ALK-Inhibitor der zweiten Generation behandelt wurden, ZNS-Metastasen auf (17). Alectinib weist eine hohe ZNS-Gängigkeit und gute ZNS-Wirksamkeit auf (16). Die in der ALEX-Studie vorgenommene Stratifizierung nach primär bestehender ZNS-Metastasierung ist daher konsequent und nachvollziehbar. Aus Sicht der AkdÄ ist aber ein relevanter Unterschied im relativen Nutzen bei Patienten mit oder ohne primären ZNS-Befall vorstellbar und einige der Ergebnisse der ALEX-Studie deuten auch darauf hin. Daher ist die getrennte Darstellung und Auswertung aller Mortalitäts- und Morbiditätsdaten dieser zwei Patientensubpopulationen zwingend erforderlich, um auszuschließen, dass Patienten ohne primär bestehende ZNS-Metastasierung von der Gabe von Alectinib nicht bzw. nur in einem geringeren Ausmaß profitieren. Eine solche Auswertung wird vom pU nicht vorgelegt, obwohl die dafür erforderlichen Daten aufgrund des Studiendesigns verfügbar sein müssen. Der pU gibt an, für das Merkmal ZNS-Metastasen zu Studienbeginn 30 Subgruppentests durchgeführt zu haben, ohne zu spezifizieren, welche Morbiditätsendpunkte genau einbezogen wurden, und vor allem, nach welchen Kriterien sie ausgesucht wurden.</p> <p>Auch ist es aus Sicht der AkdÄ methodisch nicht nachvollziehbar, warum Patienten, die zuvor eine extrakranielle Progression hatten, für den Endpunkt ZNS-Progression zensiert wurden. Eine Auswertung der ZNS-Endpunkte ohne Zensierung durch extrakranielle Progression wäre aufgrund der klinischen Relevanz dieser Endpunkte sinnvoll.</p> <p>Für das Merkmal Geschlecht wurden 71 Subgruppentests durchgeführt, für das Merkmal Alter 67. Des Weiteren gibt der pU an, dass neben der statistischen Signifikanz auf Ebene der Einzelvariablen eine biologische</p>	<p>Bezüglich der Subgruppenanalysen wird auf die vom pharmazeutischen Unternehmer in Modul 4 des Dossiers vorgelegten Daten sowie die Nutzenbewertung des IQWiG verwiesen.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen des Endpunktes „Zeit bis zum ZNS-Progress“ ohne die Zensierung der Patienten mit einer extrakraniellen bzw. systemischen Progression vorgelegt. Für die Auswertung entsprechend der RANO-HGG-Kriterien hat der pharmazeutische Unternehmer jedoch nur Daten für Patienten mit bestehenden ZNS-Metastasen zu</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
DossierpU, Modul 4A, S. 205	<p>bzw. medizinische Rationale für die Interaktion vorliegen muss, damit diese als relevant bewertet wird.</p> <p>Aus den Subgruppentests schlussfolgert der pU, dass sich keine Subgruppe ergeben hat, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit und/oder Veränderung der Lebensqualität aufweist. Es wird darauf hingewiesen, dass insbesondere beim OS bisher keine Interaktion beobachtet wurde und dass Subgruppenanalysen keine signifikante Abhängigkeit der Wirksamkeit von Geschlecht, Alter, ethnischer Zugehörigkeit, geographischer Region, ECOG-PS oder anderen Risikofaktoren (frühere Strahlentherapie des Gehirns, ZNS-Metastasen zu Studienbeginn und Raucherstatus) zeigten.</p>	<p>Studienbeginn herangezogen, obwohl laut Studienbericht Auswertungen für die Gesamtpopulation nach diesen Kriterien vorliegen. Somit kann hierbei ausschließlich die Auswertung nach RECIST 1.1-Kriterien betrachtet werden, welche einen statistisch signifikanten Vorteil für Alectinib gegenüber Crizotinib zeigt (Hazard Ratio = 0,21 [0,13; 0,35], p-Wert < 0,001). Unabhängig von den fehlenden Auswertungen nach den RANO-Kriterien sind auch die Ergebnisse ohne die Zensierung der Patienten mit einer Progression außerhalb des ZNS nur eingeschränkt interpretierbar. Dies ist darin begründet, dass in der ALEX-Studie keine vollständige Erfassung der ZNS-Progression erfolgte, da nach dem Ende der Therapie mit der zugewiesenen Studienmedikation keine weitergehende systematische Nachbeobachtung der ZNS-Progression durchgeführt wurde.</p>
IQWiG Dossier- bewertung, S. 19 ff.	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Das IQWiG zieht für die Dossierbewertung folgende Endpunkte heran:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ○ OS • Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ○ Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Instrumente European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ- 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 43 ff.</p>	<p>LC13)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) • gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) • Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ○ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ○ schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ○ Abbruch wegen UE ○ gegebenenfalls weitere spezifische UE <p>Abweichend davon berücksichtigt der pU in seinem Dossier zusätzlich folgende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ○ PFS ○ Kontrolle der ZNS-Metastasierung ○ Zeit bis zum ZNS-Progress ○ ZNS-Ansprechen (objektive ZNS-Ansprechrage, Dauer des ZNS-Ansprechens) ○ Tumoransprechen (objektive Ansprechrage, Dauer des Ansprechens) ○ Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="138 368 280 580">IQWiG Dossier- bewertung, S. 23; DossierpU, Modul 4A, S. 100</p> <p data-bbox="138 815 280 900">DossierpU, Modul 4A, S. 107 ff.</p>	<p data-bbox="293 368 577 405"><u>Ergebnisse: Nutzen</u></p> <p data-bbox="293 421 434 453">Mortalität</p> <p data-bbox="293 469 533 501"><u>Gesamtüberleben</u></p> <p data-bbox="293 517 1254 655">Für den Endpunkt OS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Alectinib und Crizotinib. Zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts waren unter Alectinib 23,0 % der Patienten und unter Crizotinib 26,5 % verstorben.</p> <p data-bbox="293 671 1077 703">Medianes Überleben in Monaten (Intention-to-treat-Analyse):</p> <p data-bbox="293 719 1254 788">Alectinib: nicht erreicht (n. e.) vs. Crizotinib: n. e. (Hazard Ratio (HR) 0,76; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,48–1,20; p = 0,241).</p> <p data-bbox="293 995 450 1027">Morbidität</p> <p data-bbox="293 1043 1254 1123"><u>Zeit bis zum ZNS-Progress (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors(RECIST), IRC basiert)</u></p> <p data-bbox="293 1139 1254 1235">Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib gegenüber Crizotinib in der Gesamtpopulation: HR 0,16; 95 % CI 0,10–0,28; p < 0,0001).</p> <p data-bbox="293 1251 1254 1315">Der Effekt zeigte sich unabhängig von der ZNS-Metastasierung zu Studienbeginn:</p> <ul data-bbox="293 1331 1254 1378" style="list-style-type: none"> • Patienten mit ZNS-Metastasen (HR 0,19; 95 % CI 0,09–0,37; 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 113 ff.</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 116</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 117</p>	<p>$p < 0,0001$)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne ZNS-Metastasen (HR 0,14; 95 % CI 0,06–0,32; $p < 0,0001$) <p><u>Zeit bis zum ZNS-Progress (RANO basiert)</u></p> <p>Für die Response-Assessment-in-Neuro-Oncology (RANO) für hochgradige Gliome(HGG)-basierte ergänzende Analyse gibt der pU nur an, dass diese die Ergebnisse für Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn bestätigen: HR 0,20, 95 % CI (0,09–0,42); $p < 0,0001$. Ergebnisse für die Patienten ohne ZNS-Metastasen werden nicht angegeben und sind auch nicht anderswo veröffentlicht worden.</p> <p><u>ZNS-Ansprechen</u></p> <p>Der Endpunkt ZNS-Ansprechen wurde als objektive ZNS-Ansprechrage (CORR, CNS objective response rate) und Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR, CNS duration of response) gemessen. Diese Endpunkte sind allerdings nur als eine Post-hoc-Analyse zu werten, da sie erst am 16. Februar 2018 bei der FDA angemeldet wurden.</p> <p>Für die objektive ZNS-Ansprechrage (RECIST, IRC basiert) zeigte sich in der Subpopulation der Patienten mit ZNS-Metastasen ein signifikanter Vorteil zugunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib: 59,4 % vs. 25,9 % (Relatives Risiko (RR) 2,28; 95 % CI 1,41–3,69; $p = 0,0008$). Die CORR wurde allerdings erst am 16. Februar 2018 bei der FDA als sekundärer Endpunkt registriert, sodass es sich hierbei um eine Post-hoc-Analyse handelt. In der Subpopulation der Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen war der Unterschied nicht signifikant. Für die RANO-basierte ergänzende Analyse gibt der pU nur an, dass diese die Ergebnisse für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen zu Studienbeginn „bekräftigt“. Allerdings ist der Unterschied zwischen den</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 48</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 23; DossierpU, Modul 4A, S. 132 ff.</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 23–24;</p>	<p>Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant: RR 2,00, 95 % CI (0,85–4,67); p = 0,1115.</p> <p>Für die Dauer des ZNS-Ansprechens (RECIST, IRC basiert) zeigte sich in der Subpopulation der Patienten mit ZNS-Metastasen ein signifikanter Vorteil zugunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib: HR 0,23; 95 % CI 0,10–0,53; p = 0,0002. In der Subpopulation der Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen war der Unterschied nicht signifikant.</p> <p>Für die RANO-basierte ergänzende Analyse gibt der pU nur an, dass bei Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen zu Studienbeginn der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant war: HR 0,93, 95 % CI (0,13–6,63); p = 0,9429.</p> <p>Das IQWiG gibt allerdings an, dass unabhängig davon ein Effekt zugunsten von Alectinib bezüglich der Zeit bis zum ZNS-Progress für beide Operationalisierungen (nach RECIST und nach RANO) sichtbar ist, der in beiden Beurteilungen eine ähnliche HR aufweist. Die Auswertungen sind weiterhin für das IQWiG auch aus methodischen Gründen nur eingeschränkt interpretierbar, da Patienten, die zuvor eine andere Progression hatten, für den Endpunkt ZNS-Progression zensiert wurden.</p> <p><u>Symptomatik (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur 1. Verschlechterung)</u></p> <p>Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib gegenüber Crizotinib bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhö (HR 0,28; 95 % CI 0,19–0,42; p < 0,001) • Übelkeit und Erbrechen (HR 0,41; 95 % CI 0,28–0,60; p < 0,001) • Appetitverlust (HR 0,44; 95 % CI 0,28–0,70; p < 0,001). <p>Die Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen, Dyspnoe, Fatigue,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>DossierpU, Modul 4A, S. 142 ff.</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 27;</p> <p>DossierpU, Modul 4A, S. 146</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 24;</p> <p>DossierpU, Modul 4A, S. 153 ff.</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 24;</p>	<p>Schlafstörungen und Obstipation war zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant unterschiedlich.</p> <p><u>Symptomatik (EORTC QLQ-LC13; Zeit bis zur 1. Verschlechterung)</u></p> <p>Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib gegenüber Crizotinib bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dysphagie (HR 0,49; 95 % CI 0,30–0,79; p = 0,003). <p>Die Zeit bis zur Verschlechterung von Husten, Brustschmerzen, Schmerzen in Arm/Schulter, sonstigen Schmerzen, Mundschmerzen, peripherer Neuropathie und Alopezie war zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant unterschiedlich.</p> <p>Für die Symptome Bluthusten und Dyspnoe liegt aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden eine Diskrepanz zwischen dem p-Wert und dem 95 % CI vor. Der pU gibt an, den Effekt der Intervention über die HR darzustellen und die Signifikanz über das CI der HR zu definieren.</p> <p>Das IQWiG merkt dazu an, dass der Log-Rank-Test zur Berechnung des p-Wertes im statistischen Analyseplan als primäre Methode a priori festgelegt worden war, weshalb die Aussage zum Zusatznutzen auf Basis des p-Wertes getroffen wird.</p> <p>Daraus ergeben sich folgende statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bluthusten (HR 3,33; 95 % CI 0,93–11,83; p = 0,049) • Dyspnoe (HR 1,76; 95 % CI 1,005–2,92; p = 0,029) <p><u>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</u></p> <p>Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>DossierpU, Modul 4A, S. 158 ff.</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 47</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 47–48</p>	<p>Verschlechterung zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) (EORTC QLQ-C30)</p> <p>Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beim allgemeinen Gesundheitszustand und bei den einzelnen Funktionsskalen.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Abschließende Daten zur Mortalitätsendpunkten liegen noch nicht vor, aktuelle Datenschnitte zeigen einen Trend zugunsten von Alectinib (HR 0,76; 95% CI (0,48–1,20); p = 0,241).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität durch das offene Studiendesign der ALEX-Studie hoch. Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass die Endpunkte PFS und Tumorsprechen in der Studie ALEX nicht patientenrelevant sind, da die Operationalisierung sich auf bildgebende Verfahren stützt und nicht</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Hazard Ratio = 0,76 [0,48; 1,20], p-Wert = 0,241). Die mediane Überlebenszeit war in beiden Studienarmen nicht erreicht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (9. Februar 2017) waren nur wenige Ereignisse eingetreten, sodass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als unreif zu bewerten sind.</p> <p>Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Crizotinib somit nicht belegt.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Alectinib nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>DossierpU, Modul 4A, S. 20</p>	<p>auf eine von Patienten wahrgenommene Symptomatik.</p> <p>Das IQWiG schließt auch die Endpunkte Zeit bis zum ZNS-Progress und ZNS-Ansprechen nicht ein, da diese nicht als patientenrelevante Endpunkte für die Nutzenbewertung eingestuft werden.</p> <p>Aus Sicht des IQWiG ist die Beurteilung der Endpunkte Zeit bis zum ZNS-Progress (definiert als Zeit von Randomisierung bis Krankheitsprogression im ZNS) und Zeit bis zum ZNS-Progress durch ein IRC mithilfe von RECIST und RANO-HGG nicht adäquat. Die Beurteilung mit RECIST erfolgt ausschließlich anhand bildgebender Verfahren und stellt aus Sicht des IQWiG keinen patientenrelevanten Endpunkt dar, da keine patientenrelevanten Kriterien herangezogen werden. Des Weiteren weist das IQWiG darauf hin, dass die verwendeten RANO-Kriterien für hochgradige Gliome, nicht jedoch für die Evaluierung von Hirnmetastasen entwickelt wurden. Die für die Evaluierung von Hirnmetastasen und leptomeningealen Metastasen solider Tumore und hämatologischer Krebserkrankungen entwickelten eigenen RANO-Kriterien sind bisher nicht validiert.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass die Messkriterien zu den sekundären Endpunkten Zeit bis zum ZNS-Progress sowie ZNS-Ansprechen nicht validiert sind, weist aber darauf hin, dass diese Endpunkte – insbesondere die Zeit bis zum ZNS-Progress – als wesentlicher Bestandteil der ALEX-Studie erhoben wurden. In der ALEX-Studie wurde der ZNS-Verlauf in achtwöchigen Abständen durch Schnittbilddiagnostik überwacht, es erfolgte eine eigene IRC-Beurteilung unabhängig von der IRC-Gesamtbeurteilung. Dadurch wurde mithilfe unterschiedlicher radiologischer Kriterien (RECIST, RANO-HCG) unter der Therapie mit Alectinib eine signifikante Reduktion des Auftretens neuer Hirnmetastasen sowie des Wachstums bereits zu Studienbeginn entdeckter asymptomatischer Hirnmetastasen beobachtet. ZNS-</p>	<p>Patienten mit ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben im Vergleich zu anderen molekularbiologischen Entitäten des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms eine höhere Wahrscheinlichkeit im Krankheitsverlauf ZNS-Metastasen zu entwickeln. In der ALEX-Studie wurde der Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ erfasst, welcher definiert war als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten radiologischen Nachweis eines Krankheitsprogresses im ZNS. Der erste radiologische Nachweis einer Krankheitsprogression im ZNS konnte hierbei die Progression durch neu auftretende ZNS-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Progressionen wurden unter Alectinib bei 11,8 %, unter Crizotinib bei 45 % der Patienten beobachtet. Bei Patienten ohne vorbestehende ZNS-Metastasen kam es unter Alectinib in 6,8 %, unter Crizotinib in 37,6 % zu einer ZNS-Metastasierung. Alectinib reduzierte das Risiko eines ZNS-Progresses bei Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn im Vergleich zu Crizotinib um 86 % (HR 0,14, 95 % CI (0,06–0,32); $p < 0,0001$).</p> <p>Dieser Befund ist aus Sicht der AkdÄ bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC – trotz methodischer Limitationen der Studie – von Bedeutung, da es sich um vergleichsweise jüngere, primär weniger multimorbide Personen handelt (hoher Anteil von Nichtrauchern), die insgesamt ein längeres OS als unselektierte Patienten mit Lungenkarzinom aufweisen. Gleichzeitig ist diese Gruppe per se von einer im Vergleich hohen Wahrscheinlichkeit der Manifestation von Hirnmetastasen im Krankheitsverlauf betroffen. Hierbei ist auch die aus der Ganzhirnbestrahlung resultierende erhebliche Morbidität bei Patienten mit vergleichsweise längerer Lebenserwartung zu berücksichtigen. Die Zeit bis zum ZNS-Progress sowie das ZNS-Ansprechen sind daher aus Sicht der AkdÄ für die hier untersuchte Patientenpopulation durchaus als patientenrelevante Morbiditätsendpunkte einzustufen.</p>	<p>Tumorläsionen und/oder das Fortschreiten von bereits zu Studienbeginn gemessenen Tumorläsionen umfassen. Da sich die Prognose der Patienten insbesondere durch das erstmalige Auftreten von ZNS-Metastasen oder die Progression vorhandener Metastasen in Verbindung mit einer neuauftretenden Symptomatik signifikant verschlechtert, hat der Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ für die vorliegende Patientenpopulation besondere klinische Relevanz. Dies ist auch durch die limitierten Therapiemöglichkeiten (Operation/ Radiochirurgie/ Strahlentherapie) für ZNS-Metastasen begründet, welche zudem in einer erheblichen Morbidität der Patienten resultieren können, unter anderem aufgrund von kognitiven Einschränkungen. Daher wird die Zeit bis zum ZNS-Progress für die hier untersuchte Patientenpopulation als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt betrachtet.</p> <p>In der ALEX-Studie wurde die ZNS-Progression mithilfe der RECIST 1.1-Kriterien und der RANO-Kriterien für hochgradige Gliome (RANO-HGG) erhoben. Die RECIST 1.1-Kriterien basieren ausschließlich auf bildgebenden Verfahren, wohingegen die RANO-HGG-Kriterien auch den Kortikosteroidverbrauch und den klinisch-neurologischen Status der Patienten berücksichtigen. Die 2015 bzw. 2017 publizierten aber bisher nicht validierten RANO-Kriterien spezifisch für Hirnmetastasen (RANO-BM) und für leptomeningeale Metastasen (RANO-LM) konnten laut Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers nicht in der</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>DossierpU, Modul 4A, S. 208</p> <p>DossierpU, Modul 4A, S. 209</p>		<p>Studienplanung der ALEX-Studie berücksichtigt werden, da die Patientenrekrutierung bereits 2014 startete. Im vorliegenden Fall wird angenommen, dass die validierten RANO-HGG-Kriterien hinsichtlich der wesentlichen Aspekte, die mit diesen Kriterien zusätzlich zur radiologischen Methodik adressiert werden - der Kortikosteroidverbrauch und der klinisch-neurologische Status - auch für Patienten mit ZNS-Metastasen anwendbar sind. Dies entspricht auch der in der mündlichen Anhörung vorgebrachten Einschätzung relevanter Fachgesellschaften.</p> <p>In den initial im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Analysen wurden Patienten mit einem extrakraniellen bzw. systemischen Progress zensiert. Demnach blieben ZNS-Ereignisse, die nach einer vorherigen Progression außerhalb des ZNS aufgetreten sind, unberücksichtigt, wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt wird. In diesen Auswertungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Alectinib gegenüber Crizotinib sowohl nach RECIST² 1.1-Kriterien (Hazard Ratio = 0,16 [0,10; 0,28], p-Wert < 0,001) als auch nach RANO-HGG-Kriterien (Hazard Ratio = 0,18 [0,10; 0,33]; p-Wert < 0,001). Über die Hälfte der Patienten in der Studie hatte keine ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (etwa 60 %). Eine Effektmodifikation für das Merkmal „ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja/nein)“ konnte nicht festgestellt werden.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen des Endpunktes „Zeit bis zum ZNS-Progress“ ohne die Zensierung der Patienten mit einer extrakraniellen bzw. systemischen Progression vorgelegt. Für die Auswertung entsprechend der RANO-HGG-Kriterien hat der pharmazeutische Unternehmer jedoch nur Daten für Patienten mit bestehenden ZNS-Metastasen zu Studienbeginn herangezogen, obwohl laut Studienbericht Auswertungen für die Gesamtpopulation nach diesen Kriterien vorliegen. Somit kann hierbei ausschließlich die Auswertung nach RECIST 1.1-Kriterien betrachtet werden, welche einen statistisch signifikanten Vorteil für Alectinib gegenüber Crizotinib zeigt (Hazard Ratio = 0,21 [0,13; 0,35], p-Wert < 0,001). Unabhängig von den fehlenden Auswertungen nach den RANO-Kriterien sind auch die Ergebnisse ohne die Zensierung der Patienten mit einer Progression außerhalb des ZNS nur eingeschränkt interpretierbar. Dies ist darin begründet, dass in der ALEX-Studie keine vollständige Erfassung der ZNS-Progression erfolgte, da nach dem Ende der Therapie mit der zugewiesenen Studienmedikation keine weitergehende systematische Nachbeobachtung der ZNS-Progression durchgeführt wurde.</p> <p>Zudem bestehen weitere relevante Unsicherheiten in der Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse, da sich der Effekt auf die ZNS-Metastasierung in keinem weiteren patientenrelevanten Endpunkt widerspiegelt. So zeigen sich</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>keine statistisch signifikanten Vorteile von Alectinib bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und in Morbiditätsendpunkten, die mit der ZNS-Metastasierung in Zusammenhang stehen könnten (z.B. Kopfschmerzen, fokalneurologische Defizite, epileptische Anfälle, neuropsychiatrische Syndrome oder Hirndruckzeichen). Bei den gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen, in denen Alectinib einen Vorteil zeigt, ist es nicht möglich zu differenzieren, ob diese eine Nebenwirkung der Behandlung mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Crizotinib oder Ausdruck der Hirndrucksymptomatik sind. Zudem kann nicht beurteilt werden, inwieweit der Effekt auf die ZNS-Metastasierung zu einer Verzögerung der Initiierung einer für die Patienten potentiell belastenden ZNS-spezifischen Folgetherapie geführt hat, da keine Informationen zur Art und zum Zeitpunkt der konkret zur Behandlung der ZNS-Metastasen durchgeführten Therapien vorliegen.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt von Alectinib gegenüber Crizotinib für den Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“. In Anbetracht der dargelegten methodischen Unsicherheiten und der Limitationen in der Beurteilung der unmittelbaren Bedeutung des festgestellten Effektes, lässt sich das Ausmaß des Vorteils für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bezüglich der Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich aus Sicht der AkdÄ weder Nutzen noch Schaden im Vergleich zur ZVT – bei allerdings eingeschränkter Datenqualität – ableiten.</p> <p>Trotz der gezeigten signifikanten Effekte von Alectinib auf ZNS-Metastasen besteht in den Domänen für kognitive Funktion und emotionale Funktion kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dies ist aus Sicht der AkdÄ unerwartet, da ZNS-Metastasen Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten haben und deshalb eine bessere Wirksamkeit im ZNS-Bereich auch zu einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität führen sollte. Der Verlauf einer ZNS-Metastasierung ist unter Alectinib deutlich günstiger als unter Crizotinib und es kommt auch deutlich seltener zu einem de novo ZNS-Befall. Unklar bleibt, wieso diese Effekte keine deutliche Entsprechung in den Ergebnissen bezüglich der Morbiditätsendpunkte sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben. Dies kann durch die eingeschränkte methodische und Aussagekraft der Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedingt sein; es ist aber auch möglich, dass für Alectinib bei extrakraniellen Metastasen kein Vorteil besteht, was den Effekt im Gesamtkollektiv (Patienten mit und ohne vorbestehende ZNS-Metastasen) vermindern würde. Eine detailliertere Subgruppenanalyse der Daten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität für das prästratifizierte Merkmal ZNS-Metastasen zu Studienbeginn könnte hierzu Hinweise geben und ist aus Sicht der AkdÄ zu fordern.</p> <p>Dies ist besonders wichtig, da in der Subgruppenanalyse in der Domäne</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Alectinib nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>emotionale Funktion ein signifikanter und entgegengesetzt gerichteter Effekt für das Merkmal ZNS-Metastasierung zu Studienbeginn gezeigt wurde. Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion (EORTC QLQ-C30) liegt eine Effektmodifikation durch dieses Merkmal vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ja: HR 0,40; 95 % CI 0,19–0,87; p = 0,018 • Nein: HR 1,13; 95 % CI 0,65–1,96; p = 0,667 <p>Interaktion: p = 0,038</p> <p>Des Weiteren liegt für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Appetitverlustes (EORTC QLQ-C30) eine Effektmodifikation vor durch das Merkmal ZNS-Metastasen zu Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ja: HR 0,21; 95 % CI 0,09–0,48; p < 0,0001 • Nein: HR 0,72; 95 % CI 0,41–1,26; p = 0,252 <p>Interaktion: p = 0,0092</p> <p>Die einzelnen Effekte bezüglich der Endpunkte Appetitverlust und emotionale Funktion werden im Dossier des pU dargestellt. Der pU führt an, dass die statistisch signifikanten Effekte nicht gegengerichtet seien, weshalb das Subgruppenmerkmal ZNS-Metastasen bei Studienbeginn nicht als relevanter Effektmodifikator zu betrachten sei. Dies ist nicht richtig, da die Effektmodifikation für emotionale Funktion durchaus gegengerichtet ist.</p>	<p>Bezüglich der Subgruppenanalysen wird auf die vom pharmazeutischen Unternehmer in Modul 4 des Dossiers vorgelegten Daten sowie die Nutzenbewertung des IQWiG verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 25 ff.;</p> <p>DossierpU, Modul 4A, S. 167 ff.</p>	<p><u>Ergebnisse: Schaden</u></p> <p>SUE</p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</p> <p>Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Abbruch wegen UE</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Spezifische UE</p> <p>Für den Endpunkt spezifische UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib gegenüber Crizotinib bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungen des GIT (HR 0,44; 95 % CI 0,34–0,58; $p < 0,001$) • Augenerkrankungen (HR 0,20; 95 % CI 0,28–0,60; $p < 0,001$) • Erkrankungen der Nieren und Harnwege (HR 0,28; 95 % CI 0,19–0,42; $p < 0,001$) • Erkrankungen des Nervensystems (HR 0,41; 95 % CI 0,28–0,60; $p < 0,001$) • gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (HR nicht dargestellt; $p = 0,047$) • Myalgie (HR 0,28; 95 % CI 0,19–0,42; $p < 0,001$) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung,	<ul style="list-style-type: none"> • Torsade de pointes/QT-Verlängerung (HR nicht dargestellt, $p = 0,004$) <p>Für Erkrankungen des GIT liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frauen: HR 0,32; 95 % CI 0,22–0,47; $p < 0,001$ • Männer: HR 0,66; 95 % CI 0,43–1,01; $p = 0,062$ <p>Interaktion: $p = 0,016$</p> <p>Für Erkrankungen der Nieren und Harnwege liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 65 Jahre: HR 7,39; 95 % CI 1,68–32,51; $p = 0,002$ • > 65 Jahre: HR 0,65; 95 % CI 0,15–2,90; $p = 0,568$ <p>Interaktion: $p = 0,018$</p> <p>Für Erkrankungen des Nervensystems liegen Effektmodifikationen durch die Merkmale Alter und ECOG-PS vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 65 Jahre: HR 0,75; 95 % CI 0,49–1,15; $p = 0,195$ • > 65 Jahre: HR 0,12; 95 % CI 0,04–0,32; $p < 0,001$ <p>Interaktion: $p < 0,001$</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG-PS 0/1: HR 0,47; 95 % CI 0,31–0,69; $p < 0,001$ • ECOG-PS 2: HR 2,84; 95 % CI 0,66–12,17; $p = 0,144$ <p>Interaktion: $p = 0,031$</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG bezüglich der Bewertung des Schadens von Alectinib (Nebenwirkungen) zu. Insgesamt besteht für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE, Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE kein</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 37 ff.	<p>signifikanter Unterschied. Hierfür ist somit ein Unterschied weder bezüglich des Nutzens noch bezüglich des Schadens belegt. Aufgrund der signifikanten Reduktion von spezifischen UE, insbesondere der deutlich geringeren Häufigkeit gastrointestinaler UE, besteht aber ein Zusatznutzen von Alectinib hinsichtlich des Endpunktes spezifische UE.</p>	<p>Insgesamt liegen für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen somit ausschließlich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vor, die sowohl Vorteile als auch Nachteile von Alectinib gegenüber Crizotinib aufzeigen.</p>
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Aus Sicht des IQWiG besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG bezüglich der Einstufung des Zusatznutzens hinsichtlich Mortalität und Schaden zu. Hingewiesen sei auf einen möglichen Vorteil für Alectinib bezüglich des Nebenwirkungsprofils, insbesondere aufgrund der deutlich geringeren gastrointestinalen UE.</p> <p>Die Bewertung des Effekts von Alectinib auf die Morbidität durch Auftreten/Progression von Hirnmetastasen durch das IQWiG erscheint aus klinischer Sicht nicht angemessen. Aus Sicht der AkdÄ ist der gezeigte Vorteil bezüglich der Zeit bis zum ZNS-Progress zugunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib klinisch relevant. Da sich diese Effekte allerdings nicht in einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegeln und Unsicherheit bezüglich einer möglichen Effektmodifikation durch das Merkmal ZNS-Metastasen zu Studienbeginn besteht, stimmt die AkdÄ dem IQWiG zu: Es besteht nicht mehr als ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib.</p> <p>Die AkdÄ weist darauf hin, dass weitere Daten – insbesondere zum OS</p>	<p>Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen für die Behandlung mit Alectinib nicht belegt, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind aufgrund nur weniger eingetretener Ereignisse zum Zeitpunkt des Datenschnitts als unreif zu betrachten.</p> <p>Für die hier untersuchte Patientenpopulation stellt die „Zeit bis zum ZNS-Progress“ einen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt dar. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt von Alectinib gegenüber Crizotinib für den Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“. In Anbetracht der dargelegten methodischen Unsicherheiten und der Limitationen in der Beurteilung der unmittelbaren Bedeutung des festgestellten Effektes, lässt sich das Ausmaß des Vorteils für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sowie eine detailliertere Subgruppenanalyse zu allen patientenrelevanten Endpunkten zur Effektmodifikation durch das Merkmal ZNS-Metastasen zu Studienbeginn – zwingend erforderlich sind, um eine abschließende Bewertung des Zusatznutzens vornehmen zu können. Aus Sicht der AkdÄ müssen diese Daten zeitnah durch den pU nachgereicht werden, um die Unsicherheit bezüglich des Nutzens von Patienten ohne ZNS-Metastasen auszuräumen.</p>	<p>Hinsichtlich des Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Alectinib und Crizotinib vor. Die vorliegenden Ergebnisse zur Symptomatik sind aufgrund der geringen Rücklaufquoten ($\leq 70\%$) mit einer erhöhten Ergebnisunsicherheit behaftet. Basierend auf der vorliegenden Datenkonstellation sind die Ergebnisse trotz dessen interpretierbar. Es zeigt sich für vier Symptome (insbesondere gastrointestinale Symptome) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib gegenüber Crizotinib. Für das Lungenkarzinom-spezifische Symptom Dyspnoe ist in einem der erhobenen Fragebögen (EORTC QLQ-LC13) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib vorhanden, welcher sich nicht in dem zweiten erhobenen Fragebogen (EORTC QLQ-C30) zeigt. Da unter Berücksichtigung der vorliegenden Unsicherheiten keine abschließende Beurteilung der Ergebnisse zur Symptomatik möglich ist, kann insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Alectinib für diesen Endpunkt abgeleitet werden.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich der Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“, „schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)“ und „Therapieabbruch wegen UE“ weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Alectinib. Statistisch signifikante Vorteile als auch Nachteile von Alectinib gegenüber Crizotinib sind für spezifische unerwünschte Ereignisse vorhanden.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Gesamtbetrachtung basiert die Feststellung des Zusatznutzens auf dem Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“, bei dem anhand der RANO³-Kriterien auch die klinisch-neurologische Symptomatik der Patienten berücksichtigt wird. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Alectinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten in der wissenschaftlichen Datengrundlage in dem Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ als nicht quantifizierbar ein.</p>
	<p><u>Fazit</u> Aus Sicht der AkdÄ besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib bei der Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC.</p>	<p>Siehe obige Ausführungen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.</p>

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 26. März 2018). Berlin, Stand: November 2016.
2. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html;jsessionid=3D5E761E6868D24C426592487434D4BE.1internetLive1>. Letzter Zugriff: 11. April 2018.
3. Robert Koch-Institut (RKI): Gesundheit in Deutschland: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtId/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 13. April 2018). Berlin, Stand: November 2015.
4. Reck M, Heigener DF, Mok T et al.: Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *Lancet* 2013; 382: 709-719.
5. Gainor JF, Varghese AM, Ou SH et al.: ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4273-4281.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_I_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf (letzter Zugriff: 13. April 2018). AWMF-Register-Nummer: 020/007OL. Langversion 1.0, Stand: Februar 2018.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Berlin, Stand: April 2017.
8. Soda M, Inoue K, Inoue A et al.: A prospective PCR-based screening for the EML4-ALK oncogene in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 5682-5689.
9. European Medicines Agency (EMA): Alecensa® - Alectinib: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/004164/WC500241099.pdf (letzter Zugriff: 11. April 2018). Procedure No. EMEA/H/C/004164/II/0001, EMA/CHMP/833519/2017. London, 12. Oktober 2017.
10. Europäische Kommission: Durchführungsbeschluss der Kommission über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel "Alecensa -Alectinib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates (Stand 16.02.2017): http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216136901/dec_136901_de.pdf C(2017)1225 (final), letzter Zugriff: 11. April 2018.
11. Lin JJ, Riely GJ, Shaw AT: Targeting ALK: Precision medicine takes on drug resistance. *Cancer Discov* 2017; 7: 137-155.
12. Europäische Kommission: Durchführungsbeschluss der Kommission über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel "Alecensa -Alectinib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates (Stand 18.12.2017): http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171218139446/dec_139446_de.pdf. C(2017)9004 (final), letzter Zugriff: 11. April 2018.

13. Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al.: Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 829-838.
14. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al.: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 2167-2177.
15. Uemura T, Hida T: Alectinib can replace crizotinib as standard first-line therapy for ALK-positive lung cancer. *Ann Transl Med* 2017; 5: 433.
16. Ou SH, Ahn JS, De Petris L et al.: Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: A phase II global study. *J Clin Oncol* 2016; 34: 661-668.
17. Khozin S, Blumenthal GM, Zhang L et al.: FDA approval: ceritinib for the treatment of metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2436-2439.

5.3 Stellungnahme der Takeda GmbH

Datum	12.04.2018
Stellungnahme zu	Alectinib/Alecensa®
Stellungnahme von	Takeda GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Crizotinib <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Entsprechend Kapitel 5 § 6 Absatz 2 der G-BA Verfahrensordnung, muss die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen (1). Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern eine Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p><u>Zu Kriterium 1:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zugelassen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)- positiven, metastasierenden NSCLC, sind folgende Wirkstoffe: <ul style="list-style-type: none"> – Crizotinib (2) 	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">- Ceritinib (3)- Alectinib (4) <p><u>Zu Kriterium 2:</u> Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht gezogen.</p> <p><u>Zu Kriterium 3:</u> Innerhalb des vorgesehenen Anwendungsgebiets von Alectinib liegt ein Beschluss des G-BA bisher zu Crizotinib und Ceritinib vor. In seinem Beschluss vom 16.06.2016 stellte der G-BA für die Crizotinib-Behandlung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2 fest (5).</p> <p>Weiterhin stellt der GBA in seinem Beschluss vom 01.02.2018 für Ceritinib im Anwendungsgebiet „<i>Monotherapie bei erwachsenen Patienten zur Erstlinien-behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC)</i>“ den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt fest (6) .</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Zu Kriterium 4:</u></p> <p>Vor Einführung der ALK-Inhibitoren entsprach eine Chemotherapie mit Substanzen wie Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Drittgenerationszytostatika (z.B. Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed), ggf. unter Hinzunahme des Antikörpers Bevacizumab, dem medizinischen Standard in der Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, so auch für Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC. Mit Verbesserung der Diagnostik, und seit Einführung der ALK-Inhibitoren stehen diesen Patienten nun sowohl in der Erst- wie auch in der Zweilinien-Therapie spezifischere und effektivere Wirkstoffe zur Verfügung, die bereits in Leitlinien etabliert sind.</p> <p><i>S3-Leitlinie</i></p> <p>In der aktuellen S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ von Februar 2018 wird für Patienten mit einer ALK-Translokation eine zielgerichtete Therapie mit einem ALK-Inhibitor empfohlen (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1b; Konsensusstärke 100%). Im Fließtext werden schließend die Studienergebnisse von Crizotinib, Ceritinib und Alectinib dargestellt (7).</p> <p>Nach Ansicht von Takeda und entsprechend des Zulassungsstatus und unter Beachtung des medizinischen Fortschrittes anhand der</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapieempfehlungen in der im Februar 2018 aktualisierte und publizierte S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom ist Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Alectinib heranzuziehen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Alectinib nach §35a SGB V.
	<p><u>Patientenrelevante Endpunkte: ZNS-Progress bei Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn</u></p> <p>Die Morbiditätsendpunkte sind in der vorliegenden Indikation aufgrund der belastenden Symptomatik von besonderer Bedeutung für den Patienten. Insbesondere ZNS-Metastasen sind von hoher klinischer Relevanz, da sich die Prognose der Patienten durch das Auftreten von Hirnmetastasen signifikant verschlechtert, auch aufgrund der limitierten Therapiemöglichkeiten. Entsprechend wird der präventiven Vermeidung der Entstehung von Hirnmetastasen ein besonders hoher Stellenwert beigemessen. Gemäß G-BA ist dieser Endpunkt nur bei den Patienten relevant, „...die zu Studienbeginn keine Hirnmetastasen aufweisen“.</p> <p>In der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten ALEX-Studie hatten 58% (88 von 152) der Patienten im Alectinib-Arm und 62% (93 von 153) der Patienten in dem Crizotinib-Arm keine ZNS-Metastasen zu Studienbeginn. Aus dieser Patientengruppe entwickelten nur 6,8 % im Alectinib und 37,6% im Crizotinib-Arm bis zum Datenschnitt neue Metastasen. Das HR lag bei 0,14 (95% KI: 0,006; 0,32); p<0,0001. Das Risiko eines ZNS-Progresses unter</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung mit Alectinib war statistisch signifikant und klinisch relevant um 86% reduziert (8).</p> <p>Aus Sicht der Takeda GmbH ist dieser Endpunkt in höchstem Maße patienten-relevant und sollte demnach in die G-BA Nutzenbewertung aufgenommen werden.</p>	<p>Patienten mit ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben im Vergleich zu anderen molekularbiologischen Entitäten des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms eine höhere Wahrscheinlichkeit im Krankheitsverlauf ZNS-Metastasen zu entwickeln. In der ALEX-Studie wurde der Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ erfasst, welcher definiert war als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten radiologischen Nachweis eines Krankheitsprogresses im ZNS. Der erste radiologische Nachweis einer Krankheitsprogression im ZNS konnte hierbei die Progression durch neu auftretende ZNS-Tumorerläsionen und/oder das Fortschreiten von bereits zu Studienbeginn gemessenen Tumorerläsionen umfassen. Da sich die Prognose der Patienten insbesondere durch das erstmalige Auftreten von ZNS-Metastasen oder die Progression vorhandener Metastasen in Verbindung mit einer neuauftretenden Symptomatik signifikant verschlechtert, hat der Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ für die vorliegende Patientenpopulation besondere klinische Relevanz. Dies ist auch durch die limitierten Therapiemöglichkeiten (Operation /Radiochirurgie/Strahlentherapie) für ZNS-Metastasen begründet, welche zudem in einer erheblichen Morbidität der Patienten</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>resultieren können, unter anderem aufgrund von kognitiven Einschränkungen. Daher wird die Zeit bis zum ZNS-Progress für die hier untersuchte Patientenpopulation als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt betrachtet.</p> <p>In der ALEX-Studie wurde die ZNS-Progression mithilfe der RECIST 1.1-Kriterien und der RANO-Kriterien für hochgradige Gliome (RANO-HGG) erhoben. Die RECIST 1.1-Kriterien basieren ausschließlich auf bildgebenden Verfahren, wohingegen die RANO-HGG-Kriterien auch den Kortikosteroidverbrauch und den klinisch-neurologischen Status der Patienten berücksichtigen. Die 2015 bzw. 2017 publizierten aber bisher nicht validierten RANO-Kriterien spezifisch für Hirnmetastasen (RANO-BM) und für leptomeningeale Metastasen (RANO-LM) konnten laut Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers nicht in der Studienplanung der ALEX-Studie berücksichtigt werden, da die Patientenrekrutierung bereits 2014 startete. Im vorliegenden Fall wird angenommen, dass die validierten RANO-HGG-Kriterien hinsichtlich der wesentlichen Aspekte, die mit diesen Kriterien zusätzlich zur radiologischen Methodik adressiert werden - der Kortikosteroidverbrauch und der klinisch-neurologische Status - auch für Patienten mit ZNS-Metastasen anwendbar sind. Dies entspricht auch der in der mündlichen Anhörung vorgebrachten Einschätzung relevanter</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Fachgesellschaften.</p> <p>In den initial im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Analysen wurden Patienten mit einem extrakraniellen bzw. systemischen Progress zensiert. Demnach blieben ZNS-Ereignisse, die nach einer vorherigen Progression außerhalb des ZNS aufgetreten sind, unberücksichtigt, wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt wird. In diesen Auswertungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Alectinib gegenüber Crizotinib sowohl nach RECIST 1.1-Kriterien (Hazard Ratio = 0,16 [0,10; 0,28], p-Wert < 0,001) als auch nach RANO³-HGG-Kriterien (Hazard Ratio = 0,18 [0,10; 0,33]; p-Wert < 0,001). Über die Hälfte der Patienten in der Studie hatte keine ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (etwa 60 %). Eine Effektmodifikation für das Merkmal „ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja/nein)“ konnte nicht festgestellt werden.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen des Endpunktes „Zeit bis zum ZNS-Progress“ ohne die Zensierung der Patienten mit einer extrakraniellen bzw. systemischen Progression vorgelegt. Für die Auswertung entsprechend der RANO³-HGG-Kriterien hat der pharmazeutische Unternehmer jedoch nur Daten für Patienten mit</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>bestehenden ZNS-Metastasen zu Studienbeginn herangezogen, obwohl laut Studienbericht Auswertungen für die Gesamtpopulation nach diesen Kriterien vorliegen. Somit kann hierbei ausschließlich die Auswertung nach RECIST² 1.1-Kriterien betrachtet werden, welche einen statistisch signifikanten Vorteil für Alectinib gegenüber Crizotinib zeigt (Hazard Ratio = 0,21 [0,13; 0,35], p-Wert < 0,001). Unabhängig von den fehlenden Auswertungen nach den RANO³-Kriterien sind auch die Ergebnisse ohne die Zensierung der Patienten mit einer Progression außerhalb des ZNS nur eingeschränkt interpretierbar. Dies ist darin begründet, dass in der ALEX-Studie keine vollständige Erfassung der ZNS-Progression erfolgte, da nach dem Ende der Therapie mit der zugewiesenen Studienmedikation keine weitergehende systematische Nachbeobachtung der ZNS-Progression durchgeführt wurde.</p> <p>Zudem bestehen weitere relevante Unsicherheiten in der Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse, da sich der Effekt auf die ZNS-Metastasierung in keinem weiteren patientenrelevanten Endpunkt widerspiegelt. So zeigen sich keine statistisch signifikanten Vorteile von Alectinib bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und in Morbiditätseindpunkten, die mit der ZNS-Metastasierung in Zusammenhang stehen könnten (z.B. Kopfschmerzen, fokale-neurologische Defizite, epileptische Anfälle,</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>neuropsychiatrische Syndrome oder Hirndruckzeichen). Bei den gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen, in denen Alectinib einen Vorteil zeigt, ist es nicht möglich zu differenzieren, ob diese eine Nebenwirkung der Behandlung mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Crizotinib oder Ausdruck der Hirndrucksymptomatik sind. Zudem kann nicht beurteilt werden, inwieweit der Effekt auf die ZNS-Metastasierung zu einer Verzögerung der Initiierung einer für die Patienten potentiell belastenden ZNS-spezifischen Folgetherapie geführt hat, da keine Informationen zur Art und zum Zeitpunkt der konkret zur Behandlung der ZNS-Metastasen durchgeführten Therapien vorliegen.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt von Alectinib gegenüber Crizotinib für den Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“. In Anbetracht der dargelegten methodischen Unsicherheiten und der Limitationen in der Beurteilung der unmittelbaren Bedeutung des festgestellten Effektes, lässt sich das Ausmaß des Vorteils für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren.</p>

Literaturverzeichnis

1. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses 2017 Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Pfizer Pharma. Fachinformation - XALKORI® 200/ 250mg Hartkapseln - Stand: Januar 2018. 2018 11.04.2018. Available from: www.fachinfo.de.
3. Novartis Pharma. Fachinformation Zykadia® 150 mg Hartkapseln - Stand: Juli 2017. 2017. Available from: www.fachinfo.de.
4. Roche Pharma. Fachinformation - Alecensa® - Stand: März 2018 2018 11.04.2018. Available from: www.fachinfo.de.
5. G-BA. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib 2016 12.04.2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2621/2016-06-16_AM-RI-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_BAnz.pdf.
6. G-BA. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib 2018 12.04.2018. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/304/#tab/beschluesse>.
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion, AWMF-Registernummer: 020/007OL2018 12.04.2018. Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>.
8. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine. 2017;377(9):829-38.

5.4 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	17.04.2018
Stellungnahme zu	Alectinib – Alecensa® (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 03.04.2018 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Alectinib (Alecensa®).</p> <p>Alectinib ist angezeigt als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten (Europäische Kommission, 2018).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu dem Ergebnis: „Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2018).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none">• epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen;• lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet <p>(Europäische Kommission, 2017a) sowie für den Wirkstoff Nintedanib</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Marktzulassung</p> <ul style="list-style-type: none"> in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie <p>(Europäische Kommission, 2017b) erhalten.</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Alectinib.</p>	
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Alectinib einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2018).</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>Nach Auffassung von BI ist es unzureichend, wenn lediglich ein Patientenvertreter zur Beantwortung von Fragestellungen vom IQWiG herangezogen wird. Auch hier wäre eine Beteiligung von mehreren Betroffenen bei zukünftigen Verfahren wünschenswert.</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der Patientenvertreter auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben, auch zu diesen Fragen Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Alectinib nach §35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- [1] Europäische Kommission. 2017a. Giotrif - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h879.htm> [Aufgerufen am 06.06.2017].
- [2] Europäische Kommission. 2017b. Vargatef - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h954.htm> [Aufgerufen am 06.06.2017].
- [3] Europäische Kommission. 2018. Alecensa - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1169.htm> [Aufgerufen am 16.04.2018].
- [4] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2018. IQWiG-Berichte – Nr. 612 Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/339> [Aufgerufen am 16.04.2018].

5.5 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	18.04.2018
Stellungnahme zu	Alectinib/ Alecensa/ 2018-01-01-D-326
Stellungnahme von	medac GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Punkt 1: Übertragbarkeit der Ergebnisse der ALEX Studie auf den deutschen Versorgungsalltag?</p> <p>In der ALEX Studie wurden nur knapp 20 % der Patienten aus Westeuropa rekrutiert. Weiterhin wurde kein Patient aus Deutschland in diese Studie rekrutiert, denn es gab keine deutschen Studienzentren. 40% der Patienten kamen aus dem asiatischen Raum und 30% aus nicht näher spezifiziertem Raum. Hiermit stellt sich die Frage inwieweit die Ergebnisse der ALEX-Studie auf dem deutschen Versorgungsalltag anwendbar sind?</p> <p>Punkt 2: Aktualität der Recherche des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Der Wirkstoff Ceritinib wurde durch den G-BA auch in der Nutzenbewertung bewertet (Vorgangsnummer: 2017-08-01-D-296). Hier stellt sich die Frage, wieso in der Nutzenbewertung von Alectinib nur Crizotinib als ZvT verwendet worden ist und nicht auch Ceritinib, der durch die Nutzenbewertung im gleichen Indikationsfeld ALK-positive nichtkleinzellige Lungenkarzinome bei Erwachsenen Patienten zugelassen ist. [1]</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Alectinib nach §35a SGB V.</p> <p>Für die zielgerichtete Erstlinienbehandlung des ALK-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms stehen die Wirkstoffe Crizotinib und Ceritinib zur Verfügung.</p> <p>Crizotinib hat am 23. November 2015 die Zulassung für die Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC erhalten und wird mit einem hohen Empfehlungsgrad in aktuellen Leitlinien als ALK-spezifische Erstlinientherapie empfohlen. In der entsprechenden Nutzenbewertung konnte ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) für die Behandlung von Patienten mit ALK-positiven Tumoren festgestellt werden (Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2016).</p> <p>Aufgrund des eindeutig höheren therapeutischen Nutzens von Crizotinib</p>

Stellungnehmer: medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Punkt 3: Bewertung des IQWiG.</p> <p>Das IGWiG trifft in seinem Bericht auf Seite 34, Tabelle 16 folgende Aussage: Der primäre Endpunkt Mortalität, Gesamtüberleben im Vergleich Alectinib versus Crizotinib ist in der Studie in beiden Armen noch nicht erreicht. Daraus leitet das IQWiG einen geringeren Nutzen/Zusatznutzen nicht belegt ab. Hier stellt sich die Frage, welche statistische Aussage hier gemacht wurde, weil beim median noch nicht genügend Ereignisse eingetreten</p>	<p>im Vergleich zur Platin-basierten Chemotherapie für Patienten mit ALK-positiven Tumoren wurde Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt.</p> <p>Ceritinib hat am 23. Juni 2017 die Zulassung für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchiakarzinoms erhalten. In der pivotalen Zulassungsstudie ASCEND-4 wurde Ceritinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) verglichen. Eine direkte vergleichende Studie zwischen Ceritinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib liegt nicht vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogenen Studien waren aufgrund von Unterschieden im Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich zwischen Ceritinib und Crizotinib nicht geeignet. Hierauf basierend hat der G-BA mit Beschluss vom 1. Februar 2018 festgestellt, dass der Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber Crizotinib nicht belegt ist.</p> <p>Somit stellt Crizotinib die alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet dar.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Hazard Ratio = 0,76 [0,48; 1,20], p-Wert = 0,241). Die mediane Überlebenszeit war in beiden Studienarmen nicht erreicht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (9. Februar 2017) waren nur wenige Ereignisse eingetreten, sodass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als unreif zu</p>

Stellungnehmer: medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sind, um eine brauchbare Aussage zum Gesamtüberleben zu treffen. Wieso kann das IQWiG daraus folgern, dass ein geringerer Nutzen besteht? Korrekt hätte hier stehen müssen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zur Zeit nicht bestimmbar, da noch nicht genügend Ereignisse vorhanden sind. [2]</p> <p>Punkt 4: Übertragbarkeit der Nutzenbewertung des G-BA für den Wirkstoff Alectinib auf andere Wirkstoffe.</p> <p>In wieweit ist eine Übertragbarkeit der kommenden Ergebnisse der Nutzenbewertung zu dem Wirkstoff Alectinib auf andere Wirkstoffe übertragbar? Im Speziellen hier der Wirkstoff Ceritinib, der nicht als ZvT bewertet worden ist durch den G-BA. Inwieweit sind jetzt die Ergebnisse, die bei dem Vergleich Alectinib versus Crizotinib durch den G-BA bestimmt werden, übertragbar auf andere Substanzen des gleichen Indikationsfeldes.</p>	<p>bewerten sind.</p> <p>Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Crizotinib somit nicht belegt.</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf den Wirkstoff Alectinib zur Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei erwachsenen Patienten.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: medac

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

**Literaturverzeichnis: Tragende Gründe und Beschlussfassung Certitinib [1]
Nutzenbewertung des IQWiG zu Alectinib [2]**

5.6 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Datum	19.04.2018
Stellungnahme zu	<i>Alectinib - 2018-01-01-D-326</i>
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation wird Alectinib (Alecensa®) bei erwachsenen Patienten als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) angewendet (1).</p> <p>Bristol-Myers Squibb (B-MS) ist mit dem Wirkstoff Nivolumab in der Indikation des „lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen“ auf dem Markt und hat somit ein Arzneimittel im Anwendungsgebiet in Deutschland in Verkehr (2).</p> <p>Darüber hinaus wird der von B-MS vertriebene Wirkstoff Etoposid in dem vom Gemeinsamen Bundesausschuss veröffentlichten Dokument „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGV“ als im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel genannt (3).</p> <p>Daher nimmt B-MS als betroffener pharmazeutischer Unternehmer (pU) im Sinne des §19 Kapitel 5 der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Alectinib (Alecensa®) teil.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Bericht : Seite 46 f., Kapitel 2.7.2.4. 3 Absatz „Morbi- dität“	<p>Anmerkung 1: Nicht Berücksichtigung von PFS als patientenrelevanten Endpunkt</p> <p>Der morbiditäts- und lebensqualitätsrelevante Endpunkt PFS stellt für das IQWiG keinen geeigneten Endpunkt dar, um patientenrelevante Therapieeffekte zu beschreiben und wurde in der Dossierbewertung nicht eingeschlossen. Weiterhin stützt sich die Operationalisierung des PFS in der Studie ALEX auf bildgebende Verfahren und nicht auf eine von Patientinnen und Patienten wahrgenommene Symptomatik. Somit erachtet das IQWiG das PFS in der vorliegenden Operationalisierten als nicht patientenrelevant.</p> <p>B-MS Position:</p> <p>B-MS hält es für erforderlich, dass PFS vom IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt wird. Weiterhin wird der oftmals geforderte Nachweis der Patientenrelevanz von PFS</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durch die vom pU zitierten Publikationen gestützt, die zeigen, dass Progressionsfreiheit für betroffene Patienten sowohl von großer physischer als auch psychischer Relevanz ist (4,5 und 6). Die European Medicines Agency (EMA) bewertet ein verlängertes PFS als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt (7). Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) betrachtet PFS als patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des Zusatznutzens von onkologischen Interventionen herangezogen werden sollte (8).</p> <p>B-MS bittet den G-BA daher – wie bereits in seinen Stellungnahmen zu weiteren onkologischen Indikationsgebieten – die Diskussion zu PFS als eigenständigen Endpunkt in Studien zu onkologischen Indikationen fortzusetzen. Dies erscheint nötig, damit ein transparenter und nachvollziehbarer Umgang mit methodischen Problemen, die durch die Spannungsfelder zwischen ethischen und/oder zulassungsrechtlichen Erfordernissen einerseits und den Anforderungen der Nutzenbewertung andererseits entstehen, geschaffen wird.</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der patientenrelevante Endpunkt PFS ist geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST¹ 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>
IQWiG Bericht : Seite 49 f., Kapitel	<p>Anmerkung 2: Bewertung der patientenberichteten Endpunkte trotz eines Berücksichtigungsanteils von < 70%</p> <p>Das IQWiG bewertet die Ergebnisse der patientenberichteten</p>	

¹ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2.7.2.4. 3 Absatz „Morbidität“	<p>Endpunkte trotz des großen Anteiles fehlender Werte schon zu Studienbeginn, obwohl die Daten regelhaft nicht verwertbar wären. Es begründet dies mit einem Vergleich zu den Auswertungen der Studie PROFILE1014 zu Crizotinib, in dem es zu dem Schluß kommt, dass keine strukturellen Unterschiede bestehen, und konsistenten Ergebnissen zu verwandten Nebenwirkungskomplexen. Daraus resultiert die Annahme, dass die Daten nicht systematisch fehlen, und somit alle Skalen interpretierbar sind.</p> <p>B-MS Position:</p> <p>B-MS begrüßt dieses Vorgehen, da nach Auffassung von B-MS die starre Grenze von 70% nicht ausschlaggebend für die Bewertung dieser Endpunkte sein sollte. B-MS hat schon in einigen Verfahren mit unterschiedlichen Methoden (Sensitivitätsanalysen, Pattern Mixture Model) die fehlende Verzerrung beim nicht systematischen Fehlen von Erhebungszeitpunkten gezeigt, und hält die ausschließliche</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fokussierung auf die 70%-Schwelle für nicht richtig, insbesondere, wenn diese Schwelle nur knapp nicht erreicht wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Patientenberichtete Endpunkte können auch bei weniger als 70% Berücksichtigungsanteil bewertet werden, wenn gezeigt werden kann, dass die fehlenden Werte nicht systematisch sind und somit die Interpretierbarkeit der Ergebnisse erlauben.</p>	<p>Die vorliegenden Ergebnisse zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13) sind mit Unsicherheiten behaftet, da die Rücklaufquote für beide Fragebögen bereits zu Studienbeginn $\leq 70\%$ betrug. Nach Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers lagen zu Studienbeginn die Erhebungsinstrumente (Fragebögen) nicht in allen Studienzentren vor, sodass die ersten eingeschlossenen Patienten in die ALEX-Studie keine Werte abgeben konnten. Somit waren die fehlenden Werte zu Studienbeginn nicht auf einzelne Studienzentren beschränkt, sondern verteilten sich über alle teilnehmenden Zentren der ALEX-Studie. Es bleibt unklar inwieweit die Patienten mit fehlenden Werten repräsentativ für die Gesamtstudienpopulation sind. Im vorliegenden Fall weisen die Ergebnisse einiger verwandter Nebenwirkungskomplexe in dieselbe Richtung wie die statistisch signifikanten Ergebnisse aus den EORTC-Erhebungen. Es wird davon ausgegangen, dass die Werte nicht systematisch fehlen. Basierend auf der vorliegenden Datenkonstellation sind die</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ergebnisse daher trotz der geringen Rücklaufquoten interpretierbar. Allerdings ist aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten keine abschließende Beurteilung der Ergebnisse zur Symptomatik möglich, sodass insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Alectinib abgeleitet werden kann.

Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG. Fachinformation Alecensa® 150mg Hartkapseln. 2018, verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021499>, aufgerufen am: 11.04.2018.
2. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2018, verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020675>, aufgerufen am: 11.04.2018.
3. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation ETOPOPHOS® 100 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 2017, verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000389> aufgerufen am: 11.04.2018.
4. Mühlbacher, Axel C.; Bethge, Susanne. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. The European Journal of Health Economics, 2015, 16. Jg., Nr. 6, S. 657-670, verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4464047/>, aufgerufen am: 11.04.2018.
5. Bridges, John F.P., et al. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. Lung Cancer 2012; 77(1): 224-31, verfügbar unter: [http://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002\(12\)00059-1/fulltext](http://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002(12)00059-1/fulltext), aufgerufen am: 11.04.2018.
6. Herschbach, P., et al. "Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire." British Journal of Cancer 91.3 (2004): 504-511, verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/6601986>, aufgerufen am: 11.04.2018.
7. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline 2012, verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf, aufgerufen am: 11.04.2018.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010, verfügbar unter: <http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/g-ba/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf>, aufgerufen am: 11.04.2018.

5.7 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	23. April 2018
Stellungnahme zu	Alectinib (Alecensa®)
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>MSD stimmt dem IQWiG zu, dass die seitens des pU vorgelegte Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation nachvollziehbar ist. Insbesondere ist zu betonen, dass nach der aktuellen S3-Leitlinie NSCLC eine „Upfront“ Testung der Gewebeproben auf ALK/EGFR Mutationen sowie PD-L1 Status bei Diagnosestellung für Therapie-naive Patienten regelhaft empfohlen wird (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2018).</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Alectinib nach §35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 17, Zeile 6 von unten bis 4 von unten	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG hält fest: „Im Crizotinib-Arm hatten mehr Patientinnen und Patienten als im Alectinib-Arm zum 2. Datenschnitt die Therapie (Crizotinib: 74 % vs. Alectinib: 47 %) oder die Studie (Crizotinib: 50 % vs. Alectinib: 37 %) abgebrochen.“ Diese Unterschiede werden jedoch nicht als patientenrelevant eingestuft.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im Bereich des ALK-positiven NSCLC wurden in den letzten Jahren entscheidende Fortschritte erzielt, und es gibt mehrere sequenzielle wirksame Behandlungsoptionen. Arzt und Patient werden daher in der jeweiligen Therapieoption abwägen, ob eine Therapieoption beibehalten wird, oder eben eine Umstellung der Therapie erfolgt. Gründe für letzteres können Verträglichkeitsprobleme sein, sind aber nicht auf diese beschränkt. Denkbar wäre gerade auch ein Patientenwunsch, z.B. zu großer Aufwand für die individuelle Patientin / den individuellen Patient und die Angehörigen. Die deutlichen Unterschiede in der Therapiedauer sind daher nicht selbstverständlich und stellen im Sinne der Therapiefreiheit per se einen Wert dar. Insbesondere darf die Anerkennung dieses</p>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wertes nicht mit einschränkenden Forderungen, z.B. Nachweis eines unerwünschten Ereignisses verknüpft sein.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Alectinib nach §35a SGB V.
S. 46, Zeile 7 von unten bis S. 47, Zeile 20	<p>Anmerkung:</p> <p>„Der pU wertete als zusätzliche Analyse (...) die Zeit bis zur Folgetherapie (medikamentöse Therapie oder Radiotherapie) aus.</p> <p>Zur Darlegung der Patientenrelevanz verweist der pU auf die European Medicines Agency (EMA) und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Zudem beschreibt er das möglichst lange Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression als ein vordergründiges Therapieziel von NSCLC-Patientinnen und Patienten und weist darauf hin, dass das Fortschreiten der Grunderkrankung eine Symptomverschlechterung oder Beeinträchtigung durch neue Symptome impliziert. Die Zeit bis zur Folgetherapie sieht er sowohl für die Patientinnen und Patienten als auch für den behandelnden Arzt als relevant an und begründet dies mit den häufig damit verbundenen Nebenwirkungen und Folgekomplikationen (...). (...) Die Auswertung der Zeit bis zur Folgetherapie ist zur Erfassung damit einhergehender</p>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nebenwirkungen bzw. Folgekomplikationen nicht geeignet. Mögliche Vorteile von Alectinib, die sich aus einer längeren Zeitdauer bis zur Durchführung einer Folgetherapie ergeben, sollten sich auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise durch eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Krankheitssymptomen, von belastenden Nebenwirkungen der Folgetherapien oder bis zur Verschlechterung der Lebensqualität. (...“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Die Argumentation des IQWiG ist aus Sicht von MSD nicht schlüssig. Dies kann aber möglicherweise an der Datenpräsentation liegen, die den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie (engl. Time To Subsequent Therapy, TTST) im Zusammenhang mit dem Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (engl. Progression-Free Survival, PFS) und nicht als singuläre Zielgröße sieht. Symptombezogene Endpunkte wie auch das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung sind jedoch vom TTST getrennt zu sehende Endpunkte. Die Umstellung einer lebensrettenden Therapie bzw. der Einleitung einer Folgetherapie in einer Lebensendsituation hat aus Sicht von MSD eine eigene Wertigkeit. Denn Gründe hierfür können u.A.. sein eine Risiko-Nutzen-Abwägung (z.B. Heilung, Ausbleiben des Ansprechens, Nebenwirkungen) und / oder psychosoziale und Verhaltensaspekte und / oder Patientenwunsch. Diese Ursachen</p>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lassen sich nicht notwendigerweise mittels anderer patientenrelevanter Endpunkte abbilden. Daher ist der Endpunkt TTST als patientenrelevant zu berücksichtigen.	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Alectinib nach §35a SGB V.
S. 49, Zeile 18 von unten bis S. 50, Zeile 2	Aufgrund der bereits zu Studienbeginn geringen Rücklaufquote für beide Fragebogen bleibt in den Auswertungen ein hoher Anteil (> 30 %) an Patientinnen und Patienten unberücksichtigt. Bereits zu Studienbeginn hatten im Mittel nur etwa 70 % der Patientinnen und Patienten im Alectinib-Arm und etwa 64 % im Crizotinib-Arm alle Fragebogen ausgefüllt. Zusätzlich mindestens einen Folgewert wiesen etwa 68 % im Alectinib-Arm und 64 % im Crizotinib-Arm auf. Regelmäßig wären die Daten damit nicht verwertbar. (...) Ein Vergleich der Daten zu Studienbeginn mit denen einer vergleichbaren Studie im Anwendungsgebiet (PROFILE1014 zu Crizotinib), in der von über 95 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn Werte vorlagen, zeige keine strukturellen Unterschiede. Da die statistisch signifikanten Ergebnisse aus den EORTC-Erhebungen in dieselbe Richtung weisen wie die Ergebnisse verwandter Nebenwirkungskomplexe (in welche Auswertungen alle Patientinnen und Patienten noch unter Beobachtung – ohne Zensierungen zu Studienbeginn – eingingen), sind die Ergebnisse der EORTC-Fragebogen in der vorliegenden	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Datenkonstellation jedoch dennoch interpretierbar. Es wird angenommen, dass die Werte zu Studienbeginn nicht systematisch fehlen und deshalb alle Endpunkte mit dieser Problematik noch verwertbar sind. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist jedoch jeweils nicht quantifizierbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine. Das Vorgehen des IQWiG ist nachvollziehbar und aus Sicht von MSD sehr zu begrüßen im Sinne einer effektiven Therapie der lebensbedrohlich erkrankten Patientinnen und Patienten.</p>	<p>Die vorliegenden Ergebnisse zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13) sind mit Unsicherheiten behaftet, da die Rücklaufquote für beide Fragebögen bereits zu Studienbeginn ≤ 70 % betrug. Nach Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers lagen zu Studienbeginn die Erhebungsinstrumente (Fragebögen) nicht in allen Studienzentren vor, sodass die ersten eingeschlossenen Patienten in die ALEX-Studie keine Werte abgeben konnten. Somit waren die fehlenden Werte zu Studienbeginn nicht auf einzelne Studienzentren beschränkt, sondern verteilten sich über alle teilnehmenden Zentren der ALEX-Studie. Es bleibt unklar inwieweit die Patienten mit fehlenden Werten repräsentativ für die Gesamtstudienpopulation sind. Im vorliegenden Fall weisen die Ergebnisse einiger verwandter Nebenwirkungskomplexe in dieselbe Richtung wie die statistisch signifikanten Ergebnisse aus den EORTC-Erhebungen. Es wird davon ausgegangen, dass die Werte nicht systematisch fehlen. Basierend auf der vorliegenden Datenkonstellation sind die Ergebnisse daher trotz der geringen Rücklaufquoten interpretierbar. Allerdings ist aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten keine</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		abschließende Beurteilung der Ergebnisse zur Symptomatik möglich, sodass insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Alectinib abgeleitet werden kann.

Literaturverzeichnis

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF). (2018). "Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms." Leitlinienprogramm Onkologie Langversion 1.0. Retrieved Apr-23rd, 2018, from http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf.

5.8 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	24.04.2018
Stellungnahme zu	Alectinib (Alecensa®, Roche Pharma AG)
Stellungnahme von	<i>PFIZER PHARMA GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 47 Z. 0 - 10	<p>Kritikpunkt des IQWiG:</p> <p><i>"Die Operationalisierung des PFS in der Studie ALEX stützt sich auf bildgebende Verfahren und nicht auf eine von Patientinnen und Patienten wahrgenommene Symptomatik. Das PFS in der vorliegenden Operationalisierung ist somit nicht patientenrelevant."(1)</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die PFIZER PHARMA GmbH ist der Ansicht, dass das progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) im Sinne einer Verringerung der Morbidität und der Krankheitsdauer ein per se patientenrelevanter Endpunkt ist, der in der Nutzenbewertung von Alectinib berücksichtigt werden sollte, da eine deutliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens durch die medikamentöse Therapie bedeutet für Patienten mit metastasiertem NSCLC in der Regel mindestens die Verzögerung einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes.</p> <p>Die zytostatische Behandlung des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms - sowohl in der Erstlinientherapie als auch bei vorbehandelten Patienten - dient gemäß der S3-Leitlinie ausdrücklich nicht nur dem Ziel der Lebensverlängerung, sondern auch der Kontrolle bzw. Verbesserung der tumorbedingten Symptomatik (2). Wenn durch die Therapie das Auftreten von</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>progressionsassoziierten Symptomen, wie beispielsweise das Wachstum von schmerzhaften Knochenmetastasen, verzögert wird, so ist dies für den Patienten unmittelbar relevant (3, 4). Eine Verzögerung des Tumorprogresses kann die tumorassoziierte Symptomatik vermindern oder herauszögern und die Patientenautonomie sichern. Es erscheint also nahe liegend, dass es in Bezug auf die Verbesserung oder Verzögerung einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes für die Patienten von Vorteil ist, wenn das progressionsfreie Überleben verlängert wird oder sogar eine Verkleinerung des Tumors erreicht werden kann. Patienten mit Lungenkarzinom erleiden im Vergleich zu anderen Krebspatienten die höchste Belastung durch Symptome und sind in ihrer Lebensqualität eingeschränkt (5, 6). Auch die S3 Leitlinie konstatiert, dass bei Lungenkarzinompatienten mit Fernmetastasen oder einer nicht kurativen Behandlung neben dem Erhalt einer bestmöglichen Lebensqualität die Symptomfreiheit im Vordergrund steht und ein symptomatischer Progress zu vermeiden ist (2). Bei dieser Tumorerkrankung ist dies nur durch regelmäßige Kontrolle des Progresses durch bildgebende Verfahren erreichbar. Aus diesem Grund ist das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom als patientenrelevant zu erachten</p> <p><u>Mögliche Symptome durch Progress bei Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom:</u></p> <p>Im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium der Erkrankung</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>steigt die Prävalenz von Symptomen. Im diesem Stadium der Erkrankung ist ein Großteil der Patienten durch die schwerwiegenden Krankheitssymptome bedeutend in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt (7). Bis zu 80% der Patienten leiden dann an Atemnot, Husten oder Schmerzen, etwa 80% berichten von Appetitlosigkeit und mehr als 40% von Bluthusten. Die Symptome Fatigue, Atemnot, Schmerzen und Appetitlosigkeit werden von Patienten besonders häufig als intensiv und belastend bewertet (8).</p> <p>Im Rahmen der Progression des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms können sowohl neue Metastasen auftreten, als auch bereits bestehende Metastasen progredient werden bzw. es kann sich ein nicht resektabler Primärtumor weiter vergrößern (lokoregionäre Progression). Dies kann mit der Zunahme von Symptomen einhergehen und Interventionen notwendig machen, die den Patienten zusätzlich belasten können. Die klinischen Initialsymptome des NSCLC werden einerseits durch den Primärtumor verursacht, sind also Folge der intrathorakalen Tumorausbreitung, die durch die Okklusion von Atemwegen, eine Beteiligung von Gefäßstrukturen, von nervalen Strukturen oder von angrenzenden Organen zu erklären sind. Andererseits können im Krankheitsstadium der Metastasierung entsprechend der Lokalisation der Metastasen weitere Symptome auftreten. Metastasen des Lungenkarzinoms sind besonders häufig in den Knochen, der Leber, den Nebennieren, im Gehirn, der Lunge, der</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pleura und im Rückenmark zu finden (9). Eine Darstellung der assoziierten Symptomatik und Konsequenz für die betroffenen Patienten soll im Folgenden exemplarisch am Beispiel von Knochenmetastasen, Pleurametastasen und Hirnmetastasen dargestellt werden:</p> <p>Knochenmetastasen treten bei etwa 30% bis 60% aller Lungenkarzinompatienten im Verlaufe der Erkrankung auf, sind besonders schmerzhaft und können erhebliche Knochenschädigungen und Lähmungen verursachen (10). Unter den sogenannten Skelett-bezogenen Ereignissen (skeletal related events = SRE) werden beispielsweise Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, Myelonkompressionen und tumorinduzierte Hyperkalzämie zusammengefasst. Knochenmetastasen machen oft weitere Interventionen erforderlich, hauptsächlich Radiotherapie oder auch Operationen zur Korrektur von Frakturen und Deformierungen des Knochens und erhöhen die Wahrscheinlichkeit, dass Opioidanalgetika verabreicht werden müssen (2). Das ist für die Patienten zusätzlich belastend und mit weiteren Nebenwirkungen bzw. Risiken verbunden. Diese SRE können darüber hinaus die Mobilität und somit die Autonomie des Patienten erheblich einschränken, vermindern die Lebensqualität und sind auch mit einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert (11, 12).</p> <p>Pleurametastasen bedingen eine meist ausgeprägte pleurale</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schmerzsymptomatik sowie einen malignen Pleuraerguß mit Atemnot und der Notwendigkeit von wiederholten Punktionen oder einer Pleurodese. Pleuraergüsse kommen im Verlauf der Erkrankung bei bis zu 50% der Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom vor (13). Pleuraergüsse bei Patienten mit metastasiertem NSCLC sind mit einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert (14).</p> <p>Hirnmetastasen sind beim NSCLC besonders häufig. Das kumulative Risiko für die Hirnmetastasierung nach 5 Jahren liegt bei bis zu 50 % (2). Im Falle von Hirnmetastasen ergibt sich ein breites Spektrum von Symptomen wie Kopfschmerzen, Somnolenz, Krampfanfällen, Lähmungen, Wesensveränderung (15). Als therapeutische Intervention empfehlen die S3-Leitlinien in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasen die lokale chirurgische Therapie bzw. Radiotherapie (2, 16), wobei diese therapeutischen Interventionen selbst wieder eine Belastung für den Patienten darstellen.</p> <p><u>Die S3 Leitlinie sieht als Therapieziel im palliativen Stadium regelmäßige Nachsorge Untersuchungen vor, um dem symptomatischen Progress zuvor zu kommen:</u></p> <p>Aus den oben genannten Beispielen wird deutlich, dass Progression beim metastasierten Lungenkarzinom zu vielfältigen, individuell unterschiedlichen Symptomen führen kann. Aus diesem Grund empfiehlt die S3 Leitlinie:</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Bei Patienten mit Fernmetastasen oder nicht kurativer Behandlung stehen Symptomfreiheit und der Erhalt einer bestmöglichen Lebensqualität im Vordergrund.“</p> <p>„Die Durchführung einer Chemotherapie sollte unverzüglich nach Diagnosestellung eingeleitet werden, ein <i>Abwarten bis zum symptomatischen Progress ist zu vermeiden</i>“</p> <p>„Auch unter einer laufenden Therapie müssen regelmäßige Kontrollen erfolgen, um eine akute Symptomatik, die einer Intervention (bronchologische Intervention; palliative Radiotherapie; palliative Operation) bedarf, <i>frühzeitig</i> zu erkennen.“</p> <p>Zur Nachsorge im metastasiertem Stadium:</p> <p>„Nach einer palliativen Therapie sollten Ansprechen, Nebenwirkungen und Beschwerdebild einen Monat nach Abschluss der Behandlung durch das den Patienten betreuende Team evaluiert werden. Als Basis sind dabei Anamnese, körperliche Untersuchung, eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax und je nach Be-schwerdebild geeignete bildgebende Verfahren durchzuführen. Danach sollten festgelegte Wiedervorstellungen mindestens alle 3 Monate erfolgen. Bei Patienten mit der Option auf weitere The-rapien ist eine Verkürzung der Nachsorgeintervalle auf 6 bis 8 Wochen sinnvoll. Hier sollten dann geeignete Untersuchungsverfahren zur rechtzeitigen Erfassung eines Progresses der Erkrankung durchgeführt werden“</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Empfehlungsgrad D).</p> <p>Aus den Empfehlungen der S3 Leitlinie geht somit eindeutig hervor, dass zum Erreichen des Therapiezieles Symptomfreiheit durch rechtzeitige Erfassung des Progresses die Ermittlung der Progressionsfreiheit mit Hilfe bildgebender Verfahren valide ist und somit auch der damit erfassbare Endpunkt PFS als patientenrelevant erachtet werden kann(2).</p> <p>Zusätzlich umfasst der Endpunkt progressionsfreies Überleben bei Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom folgende weiteren patientenrelevante Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Die unabhängige Erhebung und Berücksichtigung des PFS hat zusätzlich zur patientenberichteten Erhebung der Lebensqualität und Symptomatik eine Daseinsberechtigung, die sich auch in der Objektivität der Endpunkterhebung begründet. Durch den unabhängigen verblindeten Review der Bildgebung wird aufgrund der geringeren Verzerrung einerseits die Aussagekraft erhöht, andererseits kann so ein, für den Patienten belastender symptomatischer Progress, frühzeitig, also vor dem Auftreten Progress assoziierter Symptome erkannt werden.b) Das progressionsfreie Überleben ist für Patienten mit Lungenkarzinom per se auch dann relevant, wenn es nicht mit einem Vorteil für das Gesamtüberleben verbunden ist,	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>besonders dann wenn die Therapie nicht mit starken Nebenwirkungen verbunden ist. Dies haben zwei Patientenpräferenzstudien mit Lungenkarzinom Patienten ergeben. Eine Untersuchung bei Patienten mit NSCLC (n = 89) zeigte, dass eine Verlängerung des PFS neben der Verbesserung der Symptomatik als besonders wichtig von den Patienten bewertet wurde (17). Auch eine weitere aktuelle Patientenpräferenzstudie mit 211 deutschen NSCLC-Patienten in Stadium IIIB/IV kommt zu dem Ergebnis, dass <i>unabhängig voneinander</i> die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und die Reduktion von tumorassoziierten Symptomen die beiden wichtigsten Faktoren für die Präferenz der Patienten bei einer Therapieentscheidung sind (18, 19).</p> <p><u>Rolle von PFS in Nutzenbewertungen durch internationale onkologische Fachgesellschaften:</u></p> <p>Zur detaillierten Gesamteinschätzung der klinischen Relevanz von neuen Therapien haben sich auch die beiden weltweit größten onkologischen Fachgesellschaften der Herausforderung gestellt, ein systematisches Bewertungssystem zu generieren. Sowohl die sogenannte „ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)“ der European Society of Medical Oncology als auch das “Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Options“ der American Society of Clinical Oncology ASCO betrachten dabei den klinischen Nutzen einer Therapie als Gesamtheit der Effekte auf Endpunktebene, die im Einzelnen als Punktwerte addiert werden. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wird in beiden Bewertungssystemen bei nicht-kurativen bzw. fortgeschrittenem Krankheitsbild als eigenständiger Endpunkt berücksichtigt. Unisono werden PFS Unterschiede die ein Hazard Ratio unter 0.5 ergeben, auch für sich als klinisch bedeutsam gewertet (19, 20).</p> <p>Aufgrund der angeführten Argumentation ist das progressionsfreie Überleben per se für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Lungenkarzinom als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS sollten in der Zusammenschau mit weiteren Parametern wie Gesamtüberleben, Lebensqualität und Verträglichkeit des Arzneimittels in die Beurteilung des Zusatznutzens Eingang finden.</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet) Dossierbewertung; A17-67 [online]. 28.03.2018 [Zugriff: 24.04.2018]. (IQWiG-Berichte – Nr. 612). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2247/2018-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Alectinib-D-326.pdf.
2. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0 – Februar 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL: Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). 2018. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>.
3. Garon EB. Issues surrounding clinical trial endpoints in solid malignancies with a focus on metastatic non-small cell lung cancer. *Lung cancer*. 2012;77(3):475-81.
4. Plunkett TA, Chrystal KF, Harper PG. Quality of life and the treatment of advanced lung cancer. *Clinical lung cancer*. 2003;5(1):28-32.
5. Degner LF, Sloan JA. Symptom distress in newly diagnosed ambulatory cancer patients and as a predictor of survival in lung cancer. *Journal of pain and symptom management*. 1995;10(6):423-31.
6. McCannon J, Temel J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. *The journal of supportive oncology*. 2012;10(1):1-9.
7. Cella D. Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer. *Seminars in oncology*. 2004;31:16-20.
8. Stone P, Richardson A, Ream E, Smith AG, Kerr DJ, Kearney N. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Cancer Fatigue Forum. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2000;11(8):971-5.
9. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):149S-60S.
10. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer*. 1997;80(8 Suppl):1588-94.
11. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*. 2007;110(8):1860-7.
12. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005;16(4):579-84.
13. Neragi-Miandoab S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management. *Lung cancer*. 2006;54(1):1-9.
14. Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J, Trinkaus K, Govindan R. Prognostic impact of malignant pleural effusion at presentation in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2012;7(10):1485-9.

15. Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurologic clinics*. 2003;21(1):1-23, vii.
16. Taimur S, Edelman MJ. Treatment options for brain metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Current treatment options in oncology*. 2003;4(1):89-95.
17. Bridges JF, Mohamed AF, Finnern HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung cancer*. 2012;77(1):224-31.
18. Muhlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2015;16(6):657-70.
19. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(8):1547-73.
20. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Tyne C, Blayney DW, Blum D, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(23):2563-77.

5.9 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	24 April 2018
Stellungnahme zu	Alectinib (Alecensa [®])
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel, Deutschland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) möchte nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 03.04.2018 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Alectinib (Alecensa®) nehmen.</p> <p>Das bewertete Anwendungsgebiet lautet: Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten.</p> <p>AstraZeneca ist der Hersteller der Wirkstoffe Gefitinib (Iressa®) und Osmertinib (Tagrisso®), die in dem vom G-BA veröffentlichten Dokument „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGV“ als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel genannt werden.</p> <p>Darüber hinaus hat AstraZeneca Wirkstoffe zur Behandlung des NSCLC in der Entwicklung. Aufgrund dieser Aspekte ist AstraZeneca vom Verfahren zu Alectinib betroffen.</p> <p>Nutzenbewertung des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>In seiner Nutzenbewertung zum Wirkstoff Alectinib zieht das</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG den Endpunkt PFS zur Herleitung des Zusatznutzens nicht heran.</p> <p>PFS ist definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jedweder Ursache. PFS wird, nach Ansicht des IQWiG, nicht per se als patientenrelevant eingestuft, da die Beurteilung des Krankheitsfortschritts auf bildgebenden Verfahren, und nicht auf von Patienten wahrnehmbaren Symptomen beruht.</p> <p>Konträr dazu vertritt AstraZeneca die Ansicht, dass es sich bei PFS um einen direkt patientenrelevanten Endpunkt handelt und dieser somit in die Nutzenbewertung einzuschließen ist.</p> <p>Eine Krankheitsprogression beeinflusst die physische und psychische Gesundheit der Patienten und Patienten und führt im Allgemeinen in letzter Konsequenz zum Tod [1]. Beim fortgeschrittenen NSCLC kann sich eine Progression äußern in einer Vergrößerung des Primärtumors oder bereits vorhandener Metastasen, oder dem Auftreten neuer Metastasen. Unabhängig davon, wodurch das Fortschreiten der Grunderkrankung auftritt, impliziert die Progression für den Patienten eine Symptomverschlechterung oder aber Beeinträchtigungen durch neue Symptome. Typische Symptome, die durch den Primärtumor entstehen, sind Husten, Brustschmerzen sowie Atemnot. Ferner kommt es häufig zu Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS-Metastasen) sowie Metastasen in Knochen, Leber, Nebenniere, Pleura und Rückenmark [2].</p> <p>Durch das Fortschreiten der Metastasierung kommt es letztlich zu</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer Zunahme von Symptomen, u.a. z.B. massiven lokalen Schmerzen und Frakturen durch Knochenmetastasen, Beeinträchtigung der Leberfunktion (Lebermetastasen), Ergussbildung und zunehmende Atemnot (Pleura) sowie Schmerzen und Lähmungserscheinungen (Rückenmark) [3]–[5]. Darüber hinaus wirkt sich sowohl ein symptomatischer als auch asymptomatischer Progress auf das psychologische Wohlbefinden aus und kann sich z.B. in Anspannung, Depression, Isolation, Trauer oder Verzweiflung äußern [6]–[9]. Aus dem Progress ergeben sich durch den Befund therapeutische Konsequenzen, die von unmittelbarer Bedeutung für die Patienten sind. Dies trifft auch bei Patienten mit NSCLC zu [10], [11].</p> <p>Zu den therapeutischen Konsequenzen zählen ggf. zusätzliche Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen und ein Wechsel des Therapieschemas ggf. auch auf eine deutlich schlechter verträgliche Chemotherapie samt assoziiertem Auftreten patientenrelevanter Nebenwirkungen (oder ggf. der Einstellung der Therapie), um die symptomatische Progression bzw. die Verschlechterung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität möglichst lange hinauszuzögern.</p> <p>Die Progression ist folglich ein Parameter, der zur Therapiesteuerung eingesetzt wird, und in der Folge untrennbar mit der Frage der optimalen Behandlung der Patienten verknüpft ist. Die Feststellung der Progression ist dabei sowohl anhand der Symptomatik als auch durch bildgebende Verfahren möglich. Bildgebende Verfahren genießen in der klinischen Praxis einen hohen Stellenwert, da sie die frühestmögliche Erkennung eines</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rezidivs bzw. Krankheitsfortschritts erlauben. Die Operationalisierung nach den objektiven RECIST Kriterien ist international anerkannt und in der klinischen Praxis etabliert [3]–[5].</p> <p>Die Auffassung von AstraZeneca wird durch die European Medicines Agency (EMA) bestärkt, die die Heilungsrate, das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie/progressionsfreie Überleben als primäre Endpunkte in onkologischen Studien akzeptiert. Auch wenn positive Ergebnisse für das Gesamtüberleben das überzeugendste Ergebnis einer klinischen Studie darstellen, wird von der EMA auch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens grundsätzlich als patientenrelevant in onkologischen Studien angesehen [12]. Für die EMA ist der Zusammenhang zwischen einer Progression und der Wichtigkeit der Verzögerung oder Verschlechterung von Symptomen und dem Bedarf einer Folgetherapie evident [13].</p> <p>Fazit</p> <ul style="list-style-type: none">- Nach Ansicht von AstraZeneca ist PFS als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST¹ 1.1).</p>

¹ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Literaturverzeichnis

- [1] A. Chakravarty und R. Sridhara, „Use of progression-free survival as a surrogate marker in oncology trials: some regulatory issues“, *Stat. Methods Med. Res.*, Bd. 17, Nr. 5, S. 515–518, Okt. 2008.
- [2] S. G. Spiro, M. K. Gould, G. L. Colice, und American College of Chest Physicians, „Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition)“, *Chest*, Bd. 132, Nr. 3 Suppl, S. 149S–160S, Sep. 2007.
- [3] Ettinger et al, „Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2018“. 21-Feb-2018.
- [4] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), „S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Langversion 1.0 – Februar 2018 AWMF-Registernummer: 020/007OL“. Feb-2018.
- [5] Wörmann u. a., „Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) — Onkopedia“. Apr-2017.
- [6] M. Hesse, K. Heydweiller, M. Mücke, H. Cuhls, und L. Radbruch, „[Anxiety in progressive disease]“, *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1946, Bd. 141, Nr. 17, S. 1229–1234, Aug. 2016.
- [7] L. Koch, L. Jansen, H. Brenner, und V. Arndt, „Fear of recurrence and disease progression in long-term (≥ 5 years) cancer survivors—a systematic review of quantitative studies“, *Psychooncology*, Bd. 22, Nr. 1, S. 1–11, Jan. 2013.
- [8] P. Herschbach und A. Dinkel, „Fear of progression“, *Recent Results Cancer Res. Fortschritte Krebsforsch. Progres Dans Rech. Sur Cancer*, Bd. 197, S. 11–29, 2014.
- [9] P. Herschbach u. a., „Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire“, *Br. J. Cancer*, Bd. 91, Nr. 3, S. 504–511, Aug. 2004.
- [10] A. C. Mühlbacher und S. Bethge, „Patients’ preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer“, *Eur. J. Health Econ. HEPAC Health Econ. Prev. Care*, Bd. 16, Nr. 6, S. 657–670, Juli 2015.
- [11] J. F. P. Bridges, A. F. Mohamed, H. W. Finnern, A. Woehl, und A. B. Hauber, „Patients’ preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis“, *Lung Cancer Amst. Neth.*, Bd. 77, Nr. 1, S. 224–231, Juli 2012.
- [12] Committee for Medicinal Products for Human Use, „Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man“. 22-Sep-2017.
- [13] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), „Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline“. 27-Nov-2012.

5.10 Stellungnahme der DGHO

Datum	24. 4. 2018
Stellungnahme zu	Alectinib
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

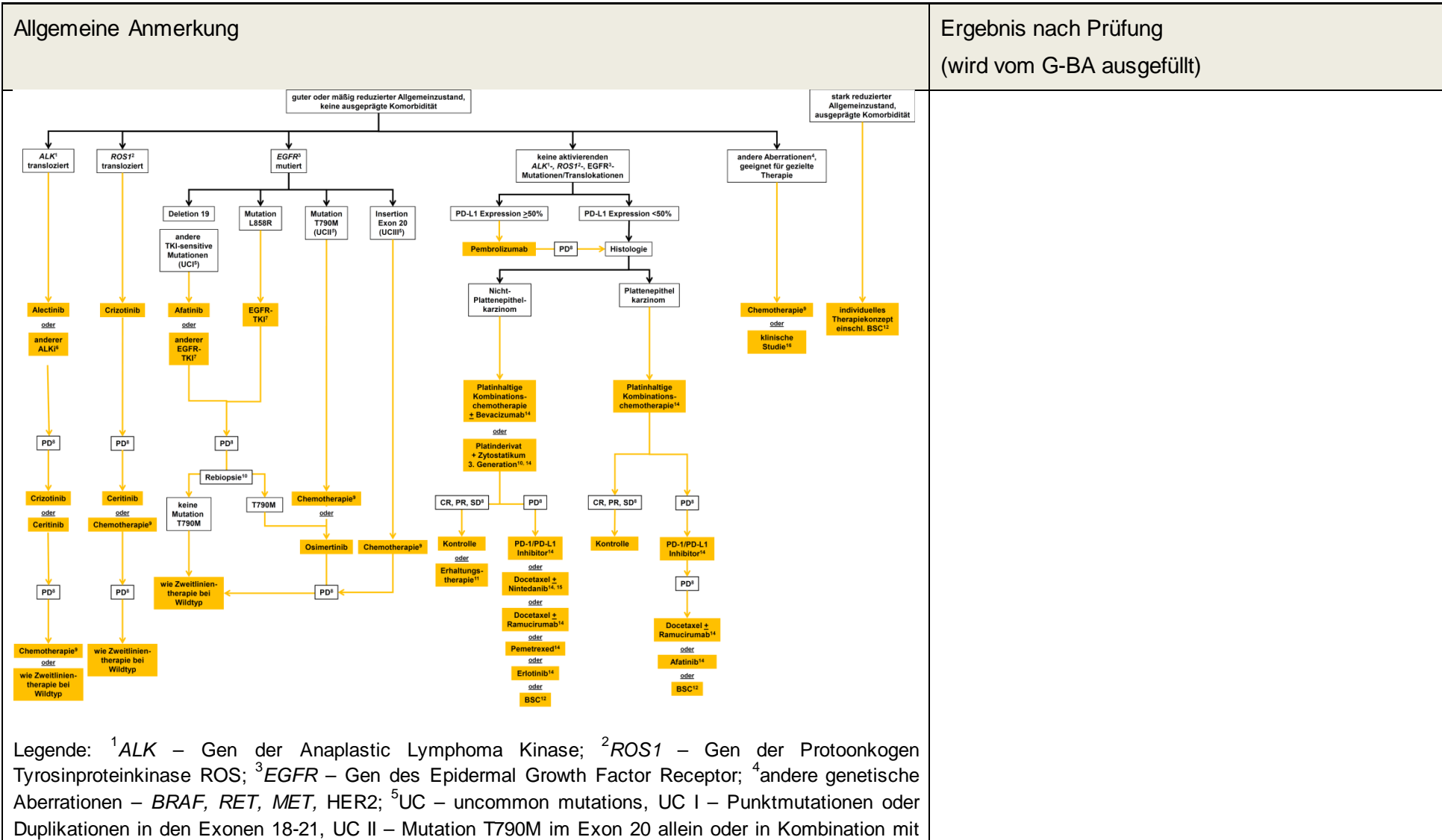
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Mit Alectinib (Alecensa®) wird bereits das dritte neue Arzneimittel für die Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Nachweis eines <i>ALK</i> Rearrangements bewertet. Der G-BA hat Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="152 879 1361 1201"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen / Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>Crizotinib</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> In der aktuellen, klinischen Situation sind Ceritinib oder Crizotinib die therapeutischen 	Subgruppen / Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	Crizotinib	beträchtlich	Hinweis	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt					
Subgruppen / Subpopulationen		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																	
keine	Crizotinib	beträchtlich	Hinweis	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt																	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Alternativen und bilden die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten von ALEX, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie mit 303 bisher unbehandelten Patienten mit <i>ALK</i>-positivem NSCLC, in der Alectinib mit Crizotinib verglichen wird. Weiterhin stehen die Daten der japanischen Studie J-ALEX zur Verfügung, in der ebenfalls Alectinib mit Crizotinib verglichen wurde. Die Dosierung in J-ALEX war mit 600 mg/Tag niedriger als in ALEX mit 1.200 mg/Tag. • Alectinib führt in ALEX zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,47, in J-ALEX mit einem Hazard Ratio von 0,31. Alectinib führt in beiden Studien gegenüber Crizotinib nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die Daten zur Gesamtüberlebenszeit sind durch die relative kurze Nachbeobachtungszeit und eine mögliche Zweitlinientherapie mit Alectinib im Kontrollarm nur eingeschränkt aussagekräftig. • Alectinib hat eine besonders hohe Wirksamkeit im ZNS. Bis zum Datenschnitt hatten nur 6,8% der Patienten im Alectinib-Arm eine neue ZNS-Manifestation erlitten gegenüber 37,6% der Patienten im Crizotinib-Arm. <p>Alectinib ist der wirksamste und bestverträgliche der bisher zugelassenen <i>ALK</i>-Inhibitoren.</p>	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten ab S. 185.</p>
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wurde für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für Männer bei 70 Jahren.</p> <p>Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei der Krebssterblichkeit liegt das Lungenkarzinom bei Männern an erster, bei Frauen an zweiter Stelle.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Basis für die Stratifikation der medikamentösen Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC ist heute die gezielte molekulargenetische und immunhistochemische Diagnostik auf prädiktive Mutationen [2]. Unsere aktuellen Empfehlungen sind in Abbildung 1 dargestellt. Die neuen Empfehlungen zur Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit Platin/Pemetrexed sind hier noch nicht aufgenommen.</p> <p><i>Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms</i></p>	



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; ⁹ALKi – ALK-Inhibitoren Alectinib, Ceritinib, Crizotinib; ⁷EGFR – Expression mittels Immunhistochemie (ICH); ⁷EGFR-TKI – Afatinib, Erlotinib, Gefitinib; ⁸CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; ⁹Chemotherapie – wie bei Patienten ohne aktivierende <i>ALK1</i>, <i>ROS1</i> oder <i>EGFR</i>-Mutationen; ¹⁰Zytostatikum 3. Generation – Gemcitabin, Pemetrexed, Taxane, Vinorelbin; ¹¹Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom <u>und</u> nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Pemetrexed bei Adenokarzinom <u>und</u> nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; ¹²BSC – Best Supportive Care; ¹³bei Nachweis einer PD-L1 Expression auf mindestens 1% der Tumorzellen; wurde nur bei Patienten getestet, die nicht mit einem Anti-PD1 Antikörper vorbehandelt waren; ¹⁴der formelle Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patienten, in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind; ¹⁵Nintedanib bei Adenokarzinom; ¹⁶klinische Studie – die Teilnahme an klinischen Studien wird in allen Behandlungssituationen empfohlen; hier bestehen aktuell eine besonders große Unsicherheit und ein ungedeckter medizinischer Bedarf;</p> <p>Bei 4-5% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement (Gentranslokation oder –inversion) mit Beteiligung des <i>ALK</i> Gens nachweisbar. Häufigster Translokationspartner ist <i>EML4</i>. Diese erworbene genetische Veränderung führt zur Überexpression von ALK (Anaplastische Lymphom-Kinase). ALK ist eine Tyrosinkinase, die im normalen Lungengewebe nicht aktiv ist. Durch die ständige ALK-Aktivierung kann es unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung kommen. Der Nachweis von ALK Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom, jüngerem Lebensalter und dem fehlenden Nachweis von aktivierenden EGFR Mutationen.</p> <p>Daten zu den gezielten ALK-Inhibitoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 2: Randomisierte Studien zu gezielten Inhibitoren bei Patienten mit ALK+ NSCLC							
Erstautor/ Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Solomon, 2014 [3]	Erstlinie	Pemetrexed/ Cisplatin oder Pemetrexed/ Carboplatin	Crizotinib	343	45 vs 74 ⁶ p < 0,0001	7,0 vs 10,9 0,454 ⁷ p < 0,0001	n.e. vs n.e. ⁸ n. s.
Soria, 2017 [4]	Erstlinie	Platin- basierte Kombination, gefolgt von Pemetrexed Erhaltung	Ceritinib	376	26,7 vs 72,5 p < 0,0001	8,1 vs 16,1 0,55 p < 0,00001	26,2 vs n.e. 0,73 p = 0,056
Hida, 2017 [5]	Erstlinie	Crizotinib 600 mg/Tag	Alectinib	133		10,2 vs n. e. 0,31 ⁷	n.e. vs n.e.
Peters, 2017 [6]	Erstlinie	Crizotinib 1.200 mg/Tag	Alectinib	303	76 vs 83 ⁵ p = 0,09	11,1 vs n. e. 0,47 ⁷ p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,76 n.s. ⁹

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ n. s. - nicht signifikant;</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Alectinib</p> <p>4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Erstlinientherapie von Patienten mit ALK+ NSCLC aufgrund der bisherigen Zulassungen und der Festlegungen der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG sind</p> <ul style="list-style-type: none"> - Crizotinib oder - Ceritinib <p>Der G-BA hat beiden Arzneimitteln in der Erstlinientherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen.</p>	<p>Für die zielgerichtete Erstlinienbehandlung des ALK-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms stehen die Wirkstoffe Crizotinib und Ceritinib zur Verfügung.</p> <p>Crizotinib hat am 23. November 2015 die Zulassung für die Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC erhalten und wird mit einem hohen Empfehlungsgrad in aktuellen Leitlinien als ALK-spezifische Erstlinientherapie empfohlen. In der entsprechenden Nutzenbewertung konnte ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) für die Behandlung von Patienten mit ALK-positiven Tumoren festgestellt werden (Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2016).</p> <p>Aufgrund des eindeutig höheren therapeutischen Nutzens von Crizotinib im Vergleich zur Platin-basierten Chemotherapie für Patienten mit ALK-positiven Tumoren wurde Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt.</p> <p>Ceritinib hat am 23. Juni 2017 die Zulassung für die</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms erhalten. In der pivotalen Zulassungsstudie ASCEND-4 wurde Ceritinib gegenüber der Platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) verglichen. Eine direkte vergleichende Studie zwischen Ceritinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib liegt nicht vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogenen Studien waren aufgrund von Unterschieden im Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich zwischen Ceritinib und Crizotinib nicht geeignet. Hierauf basierend hat der G-BA mit Beschluss vom 1. Februar 2018 festgestellt, dass der Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber Crizotinib nicht belegt ist.</p> <p>Somit stellt Crizotinib die alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet dar.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie ALEX. Deutsche Zentren waren nicht beteiligt. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [6]. J-ALEX wurde nur in Japan durchgeführt. Eingeschlossen wurden sowohl Patienten ohne und mit Vortherapie. 133 der 207 Studienpatienten</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	in J-ALEX erhielten Alectinib als Erstlinientherapie [5].	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Studienparameter bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 9. Februar 2017 waren im Alectinib-Arm 23,5%, im Crizotinib-Arm 27,0% der Patienten verstorben. Der Median der Überlebenszeit wurde in beiden Armen nicht erreicht, die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant. In den Kaplan-Meier-Kurven läuft der Alectinib-Arm in den ersten 6 Monaten etwas unterhalb des Crizotinib-Arms, dann laufen die Kurven parallel und separieren sich nach etwa 15 Monaten zugunsten des Alectinib-Arms.</p> <p>Nach Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers wurde eine weitere explorative Analyse zum 1. Dezember 2017 sowohl zum</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>primären als auch zu den sekundären Endpunkten durchgeführt. Die Ergebnisse sind nicht im Dossier enthalten.</p> <p>In der Zulassungsstudie war Crossover (Switching) nicht erlaubt. Allerdings war Alectinib in teilnehmenden Ländern während der Laufzeit der Zulassungsstudie bereits zugelassen.</p> <p>Daten zur Postprogressionstherapie fehlen im Dossier.</p> <p>In J-ALEX waren zum Zeitpunkt der Publikation erst 9 der 207 Patienten verstorben, eine Auswertung der Gesamtüberlebenszeit liegt nicht vor.</p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Informationen zu den verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation vorgelegt. Von den Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben (N = 68 Alectinib, N = 105 Crizotinib) erhielten 45,6 % bzw. 38,1 % mindestens eine Folgebehandlung. Im Crizotinib-Arm wurden die meisten Patienten (etwa 85 %) mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor, inklusive der ALK-Inhibitoren Ceritinib und Alectinib, weiterbehandelt. Im Alectinib-Arm erhielten etwa gleich viele Patienten eine Behandlung mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (58,1 %) oder einer Platin-basierten Chemotherapie (61,3 %).</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Hazard Ratio = 0,76 [0,48; 1,20], p-Wert = 0,241). Die mediane Überlebenszeit war in beiden Studienarmen nicht erreicht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (9. Februar 2017) waren nur wenige</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ereignisse eingetreten, sodass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als unreif zu bewerten sind. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Crizotinib somit nicht belegt.
	<p>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem fortgeschrittenen Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit NSCLC. Ein spezielles Problem beim ALK+ NSCLC ist die hohe und morbiditätsträchtige Rate von ZNS Metastasen. Sekundäre Endpunkte von ALEX mit Bezug zu ZNS Metastasen waren</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zum ZNS Progress - Ansprechrate - Dauer des Ansprechens. 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag der Median des progressionsfreien Überlebens unter Alectinib bei 25,7 Monaten versus 10,4 Monaten unter Crizotinib (HR 0,50). Bei den 133 Patienten in der Erstlinientherapie von J-ALEX lag der Median der progressionsfreien Überlebenszeit bei 10,2 Monaten im Crizotinib-Arm und war im Alectinib-Arm nicht erreicht (HR 0,31).</p>	<p>Für das Progressionsfreie Überleben (PFS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib (Hazard Ratio = 0,50 [0,36; 0,70], p-Wert < 0,0001). Das mediane PFS bei Patienten im Alectinib-Arm lag bei 25,7 Monaten und bei Patienten im Crizotinib-Arm bei 10,4 Monaten.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST¹ 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

¹ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Remissionsrate war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Remissionsraten sind in beiden Studienarmen hoch (78,9 vs 72,2%). Die Unterschiede sind nicht signifikant.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Alectinib nach §35a SGB V.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. ZNS-Metastasen</p> <p>Die Zahl der Patienten mit ZNS-Progress war im Crizotinib-Arm deutlich höher als im Alectinib-Arm (HR 0,16). Insbesondere hatten unter Alectinib nur 6,8% der Patienten eine neue ZNS-Manifestation erlitten, gegenüber 37,6% der Patienten im Crizotinib-Arm.</p> <p>Die objektive Ansprechrate bei ZNS-Metastasen lag unter Alectinib bei 59,4% versus 25,9% unter Crizotinib. Auch die mediane Dauer des ZNS-Ansprechens war unter Alectinib deutlich verlängert. In der ergänzenden Analyse nach den RANO-Kriterien wurde dieser Unterschied nicht bestätigt.</p>	<p>Patienten mit ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben im Vergleich zu anderen molekularbiologischen Entitäten des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms eine höhere Wahrscheinlichkeit im Krankheitsverlauf ZNS-Metastasen zu entwickeln. In der ALEX-Studie wurde der Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ erfasst, welcher definiert war als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten radiologischen Nachweis eines Krankheitsprogresses im ZNS. Der erste radiologische Nachweis einer Krankheitsprogression im ZNS konnte hierbei die Progression durch neu auftretende ZNS-Tumorläsionen und/oder das Fortschreiten von bereits zu Studienbeginn gemessenen Tumorläsionen umfassen. Da sich die Prognose der Patienten insbesondere durch das erstmalige Auftreten von ZNS-Metastasen oder die Progression vorhandener Metastasen in Verbindung mit einer neuauftretenden Symptomatik signifikant verschlechtert, hat</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ für die vorliegende Patientenpopulation besondere klinische Relevanz. Dies ist auch durch die limitierten Therapiemöglichkeiten (Operation/Radiochirurgie/Strahlentherapie) für ZNS-Metastasen begründet, welche zudem in einer erheblichen Morbidität der Patienten resultieren können, unter anderem aufgrund von kognitiven Einschränkungen. Daher wird die Zeit bis zum ZNS-Progress für die hier untersuchte Patientenpopulation als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt betrachtet.</p> <p>In der ALEX-Studie wurde die ZNS-Progression mithilfe der RECIST 1.1-Kriterien und der RANO-Kriterien für hochgradige Gliome (RANO-HGG) erhoben. Die RECIST 1.1-Kriterien basieren ausschließlich auf bildgebenden Verfahren, wohingegen die RANO-HGG-Kriterien auch den Kortikosteroidverbrauch und den klinisch-neurologischen Status der Patienten berücksichtigen. Die 2015 bzw. 2017 publizierten aber bisher nicht validierten RANO-Kriterien spezifisch für Hirnmetastasen (RANO-BM) und für leptomeningeale Metastasen (RANO-LM) konnten laut Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers nicht in der Studienplanung der ALEX-Studie berücksichtigt werden, da die Patientenrekrutierung bereits 2014 startete. Im vorliegenden Fall wird angenommen, dass die validierten RANO³-HGG-Kriterien hinsichtlich der wesentlichen</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Aspekte, die mit diesen Kriterien zusätzlich zur radiologischen Methodik adressiert werden - der Kortikosteroidverbrauch und der klinisch-neurologische Status - auch für Patienten mit ZNS-Metastasen anwendbar sind. Dies entspricht auch der in der mündlichen Anhörung vorgebrachten Einschätzung relevanter Fachgesellschaften.</p> <p>In den initial im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Analysen wurden Patienten mit einem extrakraniellen bzw. systemischen Progress zensiert. Demnach blieben ZNS-Ereignisse, die nach einer vorherigen Progression außerhalb des ZNS aufgetreten sind, unberücksichtigt, wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt wird. In diesen Auswertungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Alectinib gegenüber Crizotinib sowohl nach RECIST² 1.1-Kriterien (Hazard Ratio = 0,16 [0,10; 0,28], p-Wert < 0,001) als auch nach RANO-HGG-Kriterien (Hazard Ratio = 0,18 [0,10; 0,33]; p-Wert < 0,001). Über die Hälfte der Patienten in der Studie hatte keine ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (etwa 60 %). Eine Effektmodifikation für das Merkmal „ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja/nein)“ konnte nicht festgestellt werden.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen des Endpunktes „Zeit bis zum ZNS-Progress“ ohne die Zensierung der Patienten mit einer extrakraniellen bzw. systemischen Progression vorgelegt. Für die Auswertung entsprechend der RANO-HGG-Kriterien hat der pharmazeutische Unternehmer jedoch nur Daten für Patienten mit bestehenden ZNS-Metastasen zu Studienbeginn herangezogen, obwohl laut Studienbericht Auswertungen für die Gesamtpopulation nach diesen Kriterien vorliegen. Somit kann hierbei ausschließlich die Auswertung nach RECIST 1.1-Kriterien betrachtet werden, welche einen statistisch signifikanten Vorteil für Alectinib gegenüber Crizotinib zeigt (Hazard Ratio = 0,21 [0,13; 0,35], p-Wert < 0,001). Unabhängig von den fehlenden Auswertungen nach den RANO-Kriterien sind auch die Ergebnisse ohne die Zensierung der Patienten mit einer Progression außerhalb des ZNS nur eingeschränkt interpretierbar. Dies ist darin begründet, dass in der ALEX-Studie keine vollständige Erfassung der ZNS-Progression erfolgte, da nach dem Ende der Therapie mit der zugewiesenen Studienmedikation keine weitergehende systematische Nachbeobachtung der ZNS-Progression durchgeführt wurde.</p> <p>Zudem bestehen weitere relevante Unsicherheiten in der Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse, da sich der Effekt auf die ZNS-Metastasierung in keinem weiteren patientenrelevanten</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Endpunkt widerspiegelt. So zeigen sich keine statistisch signifikanten Vorteile von Alectinib bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und in Morbiditätsendpunkten, die mit der ZNS-Metastasierung in Zusammenhang stehen könnten (z.B. Kopfschmerzen, fokal-neurologische Defizite, epileptische Anfälle, neuropsychiatrische Syndrome oder Hirndruckzeichen). Bei den gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen, in denen Alectinib einen Vorteil zeigt, ist es nicht möglich zu differenzieren, ob diese eine Nebenwirkung der Behandlung mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Crizotinib oder Ausdruck der Hirndrucksymptomatik sind. Zudem kann nicht beurteilt werden, inwieweit der Effekt auf die ZNS-Metastasierung zu einer Verzögerung der Initiierung einer für die Patienten potentiell belastenden ZNS-spezifischen Folgetherapie geführt hat, da keine Informationen zur Art und zum Zeitpunkt der konkret zur Behandlung der ZNS-Metastasen durchgeführten Therapien vorliegen.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt von Alectinib gegenüber Crizotinib für den Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“. In Anbetracht der dargelegten methodischen Unsicherheiten und der Limitationen in der Beurteilung der unmittelbaren Bedeutung des festgestellten Effektes, lässt sich das</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ausmaß des Vorteils für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren.
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3-5 traten in der Zulassungsstudie bei 41% der Patienten unter Alectinib versus 51% unter Crizotinib auf. Nebenwirkungen, die unter Alectinib häufiger als unter Crizotinib auftraten waren Anämie, Myalgie, erhöhtes Bilirubin, Gewichtszunahme, muskuloskelettale Schmerzen und Photosensibilität. Unter Crizotinib traten häufiger Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe auf. Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen wurden bei 11% der Patienten im Alectinib- und bei 13% der Patienten im Crizotinib-Arm berichtet.</p>	Insgesamt liegen für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ausschließlich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vor, die sowohl Vorteile als auch Nachteile von Alectinib gegenüber Crizotinib aufzeigen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 5. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Symptomatik und Lebensqualität wurden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfasst. Die Zeit bis zur Verschlechterung von Hämoptoe und von Dyspnoe ist unter Alectinib kürzer als unter Crizotinib. Weitere Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen in Bezug auf direkt krankheitsassoziierte Symptome sind nicht erkennbar. Unterschiede bei der Zeit bis zum Auftreten von Diarrhoe sind durch Nebenwirkungen bedingt, siehe Kapitel 4. 3. 2. 4.</p> <p>Der Gesamtgesundheitszustand wurde mit EQ-5D VAS erfasst, hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.</p>	<p>Ein Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib ist für die Endpunktkategorie Lebensqualität nicht belegt, da sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen.</p> <p>Hinsichtlich des Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Alectinib und Crizotinib vor. Die vorliegenden Ergebnisse zur Symptomatik sind aufgrund der geringen Rücklaufquoten ($\leq 70\%$) mit einer erhöhten Ergebnisunsicherheit behaftet. Basierend auf der vorliegenden Datenkonstellation sind die Ergebnisse trotz dessen interpretierbar. Es zeigt sich für vier Symptome (insbesondere gastrointestinale Symptome) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib gegenüber Crizotinib. Für das Lungenkarzinom-spezifische Symptom Dyspnoe ist in einem der erhobenen Fragebögen (EORTC QLQ-LC13) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib vorhanden, welcher sich nicht in dem zweiten erhobenen Fragebogen (EORTC QLQ-C30) zeigt. Da unter Berücksichtigung der vorliegenden Unsicherheiten keine abschließende Beurteilung der Ergebnisse zur Symptomatik möglich ist, kann insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Alectinib für diesen Endpunkt abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht ist ausführlich. Die Studie J-ALEX wurde allerdings bei der Studienrecherche (Seite 55 des Berichtes) und wohl auch in der Kommunikation mit dem Fachexperten nicht identifiziert, obwohl die Ergebnissen bereits im Juli 2017 in Lancet Oncology publiziert [5] worden waren.</p> <p>Der Vorschlag eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für Alectinib beruht auf der Verringerung einiger Nebenwirkungen gegenüber Crizotinib.</p> <p>Die starke Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem HR von 0,46 und der dramatische Effekt von Alectinib auf das Auftreten von Hirnmetastasen sind mit der angewandten Methodik nicht erfassbar.</p>	<p>Die Studie J-ALEX wurde nicht berücksichtigt, da Alectinib nicht in der in Deutschland zugelassenen Dosierung verabreicht wurde.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung basiert die Feststellung des Zusatznutzens auf dem Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“, bei dem anhand der RANO³-Kriterien auch die klinisch-neurologische Symptomatik der Patienten berücksichtigt wird. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Alectinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten in der wissenschaftlichen Datengrundlage in dem Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ als nicht quantifizierbar ein.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Alectinib ist der wirksamste, bisher zugelassene ALK-Inhibitor. Dieser Effekt war bereits in der Zweitlinientherapie erkennbar und zeigt sich jetzt auch in der Erstlinientherapie. Alectinib führt in der Zulassungsstudie gegenüber Crizotinib zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,47, bestätigt in der japanische Studie J-ALEX mit einem Hazard Ratio von 0,31. Der Effekt in der japanischen Studie war so deutlich, obwohl die Dosierung von Alectinib mit 600 mg nur die Hälfte der von der EMA zugelassenen Dosierung von 1.200 mg betrug.</p> <p>Die Überlebenszeit wird durch Alectinib nicht verlängert. Allerdings findet die Überlebenszeitanalyse früh statt. In ALEX war nur etwa ein Viertel der Patienten beim Datenschnitt verstorben, in J-ALEX weniger als 10% der Patienten. Die Gesamtmortalität kann auch durch ein nicht im Studienprotokoll im vorgesehenes Switching beeinflusst werden. Alectinib ist in vielen Ländern der ALEX-Studie in der Zweitlinie zugelassen und kann den Patienten im Crizotinib-Arm bei Progress nicht vorenthalten werden. Diese Postprogressionstherapie wurde im Dossier nicht dokumentiert.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ebenfalls in der Zweitlinientherapie war bereits der starke Effekt von Alectinib bei Hirnmetastasen deutlich geworden. Dies bestätigt sich jetzt in der Erstlinientherapie. Am deutlichsten ist der Effekt auf die Verhinderung des Auftretens von ZNS-Manifestation. ZNS-Metastasen führen zu einer raschen Verschlechterung der Lebensqualität aufgrund der belastenden neurologischen Symptome. Die hohe Liquorgängigkeit von Alectinib ist ein Alleinstellungsmerkmal dieses Arzneimittels.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Alectinib nach §35a SGB V. Bezüglich der Postprogressionstherapien siehe Ausführungen auf Seite 188.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2017. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al.: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 371:2167-2177, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1408440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440)
4. Soria JC, Tan TSW, Chiari R et al.: First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 389:917-929, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X)
5. Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al.: Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017 Jun 6. DOI: [10.1056/NEJMoa1704795](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795)
6. Hida T, Nokihara H, Kondo M et al.: Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 390:29-39, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)30565-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30565-2)

5.11 Stellungnahme des vfa

Datum	24.04.2018
Stellungnahme zu	Alectinib (Alecensa®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 03.04.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Alectinib (Alecensa®) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Alectinib im neuen Anwendungsgebiet wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten.</p> <p>Der G-BA hat Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.</p> <p>Das IQWiG attestiert in seiner Bewertung einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Begründet wurde dies durch Vorteile in der Symptomatik (Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Dysphagie) und bei spezifischen unerwünschten Ereignissen (z. B. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Augenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems). Diese standen Nachteilen in der Symptomatik (Bluthusten, Dyspnoe) sowie bei Nebenwirkungen (Myalgie, Erkrankungen der Nieren und Harnwege) gegenüber.</p>	
<p>Progressionsfreies Überleben ist als patientenrelevanter Endpunkt zu akzeptieren</p> <p>Für das progressionsfreie Überleben (PFS) als primären End-punkt der Zulassungsstudie liegt nach Angaben des Herstellers im Dossier ein statistisch signifikanter Vorteil vor mit HR = 0,50 [95%-KI: 0,36; 0,70]; $p < 0,001$ und einem Median von 25,7 Monaten für Alectinib vs. 10,4 für</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Crizotinib.</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt PFS in der Nutzenbewertung nicht, weil dieser im instituts-eigenem Verständnis nicht patientenrelevant sei. Begründet wird dies damit, dass die Beurteilung der Progression auf Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von den Patienten wahrgenommenen Symptomatik geschehe. Mit der gleichen Begründung wird der Endpunkt PFS bislang auch vom G-BA in seiner bisherigen Bewertungspraxis nicht akzeptiert. Es zeigte sich zugleich auch, dass hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen im G-BA bestehen. Eine einseitige und abschließende Festlegung der angeblich fehlenden Patientenrelevanz des Endpunktes PFS widerspricht somit den unterschiedlichen Auffassungen im G-BA.</p> <p>Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht jedoch im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen, in den der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), die medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit (DGHO, ESMO, ASCO) sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B. Cochrane Collaboration). Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-Ergebnissen stellt damit offenkundig einen Sonderweg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht damit folglich auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung „nach den internationalen Standards der</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST¹ 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen</p>

¹ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
evidenzbasierten Medizin“ erfolgen soll. Nach Auffassung des vfa ist der damit praktizierte Ausschluss des Endpunktes PFS damit weder nachvollziehbar noch sachgerecht.	hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Alectinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Mai 2018
von 10.20 Uhr bis 12.38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau von Bandemer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Mehlburger

Frau Minarzyk

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Huber

Frau Kucka

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Frau Reim

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Dr. Kaskel

Frau Dr. Meyer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Dr. Krannich

Frau Dr. Schneider

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Chizari

Herr Dr. Chlistalla

Herr Dr. Künzel

Frau Dr. Stuwe

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Kretz

Frau Dr. Rancea

Angemeldeter Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Dr. Spehn

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Dr. Eberhardt

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im frühen Nutzenbewertungsverfahren für Alectinib, jetzt erneutes Verfahren wegen neuem Anwendungsgebiet: Erstlinie, Dossierbewertung IQWiG vom 28. März 2018, Basis für eine Reihe von Stellungnahmen. Stellungnahmen zu dieser Dossierbewertung haben zum einen Roche Pharma als pharmazeutischer Unternehmer abgegeben, dann die AkdÄ, die DGHO, Pfizer, AstraZeneca, MSD SHARP & DOHME, Takeda, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim Pharma, Medac und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt wieder den formalen Gepflogenheiten Rechnung tragen und für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für Roche Pharma müssten Herr Dr. Chlistalla, Frau Dr. Chizari, Herr Dr. Künzel und Frau Dr. Stuwe da sein – jawohl. Für die AkdÄ müsste Herr Dr. Spehn da sein – ja –, dann für Takeda Herr Dr. Kretz – jawohl; Frau Rancea ist entschuldigt, sie fehlt. Für Boehringer müssten Herr Dr. Mehlburger und Frau Minarzyk da sein – ja. Sie haben Ihre Plätze beibehalten; das ist praktisch. Weiter müssten für Medac Herr Erdmann und Frau Reim da sein – ja –, für Bristol Frau Dr. Huber und Frau Kucka – ja –, für MSD Herr Dr. Kaskel und Frau Dr. Meyer – ja –, für Pfizer Herr Dr. Krannich und Frau Dr. Schneider – ja –, für AstraZeneca Frau von Bandemer – ja –, für die DGHO Herr Prof. Wörmann – ihn habe ich gesehen – und Herr Dr. Eberhardt – er ist auch da, jawohl – und Herr Rasch vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte Mikrofon benutzen, Namen und entsendendes Unternehmen nennen und möglichst so sprechen, dass die Stenografen die Dinge mithilfe der Tonaufzeichnung übertragen können.

Ich habe zwei, drei Fragen, bevor ich dem pU das Wort zur Einleitung gebe. An den pU richte ich zunächst einmal die Frage, wieso keine Auswertung des Endpunkts Zeit bis zum ZNS-Progress nach den RANO-Kriterien für Patienten ohne bestehende Hirnmetastasen zu Studienbeginn erfolgt ist und wann mit reiferen Daten der ALEX-Studie zu rechnen ist, insbesondere bezüglich des Gesamtüberlebens.

An die Kliniker habe ich die Frage, inwieweit die RECIST-1.1-Kriterien und die RANO-Kriterien für hochmaligne Gliome für die Erfassung von Hirnmetastasen überhaupt geeignet sind und welchen Stellenwert die Vermeidung der Entstehung von Hirnmetastasen für die Behandlung von Patienten mit ALK-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom hat.

Zunächst eröffne ich aber dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einfühend zur Dossierbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen. Wer macht das? – Herr Dr. Chlistalla, bitte schön.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, ein paar einleitende Worte zu sprechen. Bevor ich anfangen möchte, möchte ich kurz meine Kollegen vorstellen, die mich heute begleiten: Ganz zu meiner Linken sitzt Frau Dr. Stuwe; sie vertritt die Abteilung Market Access inklusive der

Epidemiologie. Frau Dr. Chizari zu meiner Linken vertritt die Medizin, Herr Dr. Künzel zu meiner Rechten vertritt die Statistik, und ich bin der medizinische Leiter der Onkologie.

Alectinib wurde von der EMA zur Erstlinienbehandlung des ALK-positiven nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Dezember 2017 zugelassen. Zur Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie ALEX vor, welche Alectinib direkt zu Crizotinib, einer vom G-BA zugewiesenen zVT, vergleicht. Im primären Endpunkt der Studie PFS zeigt sich eine eindrucksvolle Wirksamkeit bei einer Hazard Ratio von 0,47. Im neuen, explorativen Datenschnitt – die entsprechenden Ergebnisse konnten im Rahmen dieses Verfahrens lediglich mit der Stellungnahme eingebracht werden, da die Analyse erst Ende Februar 2018 vorlag – werden die Mediane nun in beiden Behandlungsarmen erreicht und liegen bei 10,9 versus 34,8 Monaten progressionsfreien Überlebens. Patienten unter Alectinib-Therapie genießen also einen etwa dreifach längeren Zeitraum ohne Progress der unheilbaren Grunderkrankung als Patienten unter Therapie mit Crizotinib. Damit erhärten sich bei längerem Follow-up die Wirksamkeitsergebnisse der Primäranalyse.

Alectinibs Wirkmechanismus ist im Vergleich zu anderen zugelassenen ALK-Inhibitoren besonders, weil es nach Passage der Blut-Hirn-Schranke nicht aktiv aus dem ZNS ausgeschleust wird. Damit liegen im ZNS Konzentrationen vor, die therapeutisch hoch wirksam sind. Dieser pharmakodynamisch einmalige Effekt zeigt sich eindrucksvoll in den Studienergebnissen der ALEX-Studie. Bei denjenigen Patienten, die zu Studienbeginn bereits eine ZNS-Metastasierung erlitten hatten, spricht nur etwa jeder Vierte auf Crizotinib an. Unter Alectinib liegt die ZNS-Ansprechrate bei 60 %. Auch die Dauer des Ansprechens im ZNS unterscheidet sich deutlich mit 3,7 Monaten unter Crizotinib gegenüber einem noch gar nicht erreichten Median unter Alectinib bei einer Hazard Ratio von 0,23.

Bei ALK-positivem Lungenkarzinom entwickelt bisher ein Großteil der Patienten eine ZNS-Metastasierung im Krankheitsverlauf; das trifft auf etwa zwei von drei Patienten mit dieser Erkrankung zu. Dies stellt einen prognostischen Wendepunkt für diese Patienten dar, da sich trotz spezifischer und belastender Therapien die Überlebenswahrscheinlichkeit infolge dessen deutlich reduziert. Deswegen sind die Verhinderung dieser Metastasierung und damit das Hinauszögern des klinischen Wendepunkts in der Erstlinienbehandlung therapeutisch sehr relevant. In der ALEX-Studie zeigt Alectinib im direkten Vergleich zu Crizotinib eindrucksvolle Daten. Das Risiko, ZNS-Metastasen unter Erstlinientherapie zu entwickeln, reduziert sich um 86 %. Ganz konkret sieht man das in der ALEX-Studie: Von 93 Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn im Crizotinib-Arm haben 35 eine entsprechende Metastasierung entwickelt; die entsprechenden Zahlen unter Alectinib-Behandlung sind lediglich 6 von 88 Patienten.

Zusammenfassend stelle ich fest: Da es sich bei den beschriebenen Wirksamkeitsdaten in der Größenordnung um außergewöhnlich ausgeprägte und klinisch relevante Unterschiede handelt, welche generell mit einer tendenziell verbesserten Verträglichkeit einhergehen, sind wir der Meinung, dass in diesem Fall ein beträchtlicher Zusatznutzen abzuleiten ist.

Ich bedanke mich für die Aufmerksamkeit und freue mich auf die Diskussion. Ich werde auch gleich die Frage nach dem nächsten Datenschnitt beantworten: Prädefiniert im Protokoll ist eine finale Gesamtüberlebensanalyse, wenn 50 % der Events eingetreten sind. Das trackt relativ langsam. Wir würden in 2020 mit einer entsprechenden Analyse rechnen. Aber das ist noch mit viel Unsicherheit verbunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Chlistalla. – Ich schaue in die Runde: Fragen? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zwei Nachfragen zu den von Ihnen nachgereichten Daten, zu dem von Ihnen auch als explorativ beschriebenen Datenschnitt. Die erste Frage ist: Was war der konkrete Anlass, es genau zu diesem Zeitpunkt durchzuführen? Die zweite Frage ist: Warum haben Sie keine Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten vorgelegt, die für dieses Verfahren hier eine ganz herausragende Bedeutung haben? Man muss ja sagen: Im Gesamtüberleben tut sich praktisch nichts, bei den unerwünschten Ereignissen tut sich praktisch nichts. Wenn man sich die Daten anschaut, dann tritt einmal hier ein Ereignis in der einen Gruppe auf, da mal ein Ereignis in der anderen Gruppe, was auch zu erwarten war, weil einfach ein Großteil oder ein Teil der Patienten bereits einen Progress hatte, vielleicht auch schon einen Wechsel hatte etc. Aber was ist eigentlich mit den Daten zu den patientenberichteten Endpunkten, und was war der Anlass für den Datenschnitt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Stuwe.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Der vorgelegte Datenschnitt war explorativ, wie Sie gesagt haben, und war eben nur für PFS, für das Ansprechen und für die Safety ausgelegt. Er wurde jetzt gemacht. Zum jetzigen Zeitpunkt hat man eine Reifes PFS, das IRC-basiert ist. Zu dem Datenschnitt, den wir im Dossier vorgelegt haben, war nur der Median des Prüfarzt-basierten PFS erreicht. Jetzt haben wir in diesem explorativen Datenschnitt auch gesehen, dass der Median in der anderen Bewertungsanalyse erreicht ist. Die patientenberichteten Endpunkte wurden in diesem Datenschnitt nicht erhoben; wie gesagt, er war explorativ und nur für PFS, Ansprechen und Safety ausgelegt.

Herr Dr. Kaiser: Kurze Nachfrage. Zum einen vielleicht eine kleine Korrektur, weil Sie gerade das Wort „erhoben“ verwendet haben: Erhoben ist nicht richtig – erhoben wurden die Daten ja weiterhin –, sondern Sie haben es nicht ausgewertet.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Ja, das ist korrekt.

Herr Dr. Kaiser: Sie liegen ja theoretisch vor. Sie haben die Frage eigentlich nicht beantwortet, warum Sie für dieses Nutzenbewertungsverfahren einen Datenschnitt vorlegen, der einen Großteil der für das Nutzenbewertungsverfahren relevanten Daten nicht berücksichtigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Chlistalla.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Ich versuche es noch einmal mit etwas anderen Worten zu beantworten. Bei der Erstanalyse des Progressionsfreien Überlebens hat man die Beobachtung gemacht, dass nicht in allen dieser Analysen der Median erreicht worden war. Deswegen bestand mehr aus dem Steering Committee dieser Studie heraus der Wunsch, zu einem späteren Zeitpunkt diese Analyse explorativ durchzuführen, damit die Mediane mit ausreichender Schätzgenauigkeit in beiden Armen beschrieben werden können. Das ist ein rein explorativer Datensatz. Wir haben ihn in dieses Verfahren mit eingebracht, weil wir wissen, dass er auf dem ASCO publiziert werden wird – die ASCO-Abstracts werden in den nächsten Tagen online gehen – und wir einfach alle Daten, die wir inhouse haben, auch vorlegen wollen. Aber das war kein Datenschnitt, der für diese Anhörung gemacht wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht nur kurz auch mit Blick auf andere Verfahren; auch der vfa ist ja immer an solchen Dingen interessiert: Wenn Sie jetzt ganz gezielt die PFS-Fragestellung untersucht hätten, dann wundert mich erst einmal, dass Sie da noch Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse untersuchen. Sie haben also offensichtlich doch noch ein wenig nach etwas anderem geguckt. Es ist sinnvoll, bei der Interpretation der Daten natürlich alle relevanten Informationen zum Datenschnitt vorliegen zu haben, egal ob Sie nur einen Teil auf dem ASCO präsentieren wollen oder nicht; denn hier geht es ja um das Nutzenbewertungsverfahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Niemand? – Einfach eine Feststellung; lassen wir so.

Dann kommen wir zur DGHO. Ich hatte ja eingangs die Frage gestellt, wie das mit den Hirnmetastasen aussieht. Sie haben als DGHO in Ihrer Stellungnahme auch ausgeführt, dass Alectinib bereits als Zweitlinie zugelassen ist und deshalb bei Patienten aus dem Crizotinib-Arm bei Progress der Erkrankung gegeben werden konnte, dass daraus möglicherweise eine Verzerrung beim Gesamtüberleben resultieren könnte, dass Daten zu Postprogressionstherapien im Dossier fehlen und dass die Daten zum Gesamtüberleben unreif seien. Sie sehen aber die sehr starke Verlängerung des PFS mit einer Hazard Ratio von 0,46. Ich weiß nicht, wer von Ihnen beiden das macht, Herr Wörmann oder Herr Eberhardt: Wie sehen Sie den Stellenwert im Vergleich zu Crizotinib jetzt in der Firstline? – Anschließend würde ich diese Frage noch an die AkdÄ adressieren.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dann fange ich an. Wir hatten ja schon öfter diskutiert, dass eine biologische Besonderheit der ALK-positiven NSCLC zu sein scheint, dass sie besonders häufig Hirnmetastasen mit sich bringt. Das ist grundsätzlich die Beobachtung, von der wir vorher schon wussten, dass es so ist. Jetzt zeigt sich in dieser randomisierten Studie, was wir auch schon länger diskutiert haben: Crizotinib ist pharmakologisch relativ wenig effektiv im ZNS, sodass wir fast eine Nativpopulation haben, als wenn sie dort nicht behandelt würden. Der Unterschied, den wir jetzt hier gesehen haben, besteht ja darin, dass im Crizotinib-Arm knapp 40 % der Patienten Hirnmetastasen entwickelt haben, gegenüber knapp 7 % unter Alectinib. Das passt zu dem, was wir erwartet haben: leider extrem hohe Affinität der Metastasen, sich im Hirn festzusetzen, und die Nichterreichbarkeit durch Alectinib.

Wir haben in unseren Leitlinien schon relativ früh, schon vor einigen Jahren geschrieben, dass bei diesen Patienten alle drei bis sechs Monate Schädel-MRT notwendig ist, um es frühzeitig zu sehen, wenn es so ist, und um zu verhindern, dass die Patienten erst symptomatisch auffällig werden. Das haben wir schon als Standard für uns definiert, weil wir wussten, dass das ein großes Thema, ein großes Risiko ist. Insofern sehen wir hier einen besonderen Vorteil.

Vielleicht sollte ich, Herr Hecken, kurz die Frage aus der Einführung bezüglich der Kriterien beantworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. In der Einführung hatten wir gefragt, inwieweit die RECIST-1.1-Kriterien und die RANO-Kriterien für hochmaligne Gliome auch für die Erfassung von Hirnmetastasen geeignet sind.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Also einmal für die Erfassung, und vor allem sind sie gut geeignet, um die Response aufzunehmen. Der Vorteil der RANO-Kriterien besteht darin, dass ein Kriterium wie Glukokortikoid-Gebrauch mit hineingesetzt wird. Das ist ein wichtiges Kriterium, weil das die Bildgebung verändert. Das ist in den RANO-Kriterien bei dem Assessment der Response enthalten, aber bei den RECIST-Kriterien so nicht umfasst; deswegen sind wir etwas näher an der Klinik, auch wenn es hier von einem anderen Tumor abgeleitet ist. – Vielleicht kurz zu den Hirnmetastasen insgesamt, Herr Eberhardt?

Herr Dr. Eberhardt (DGHO): Vielleicht darf ich kurz noch einmal ergänzen. Wir haben hier auch schon bei einer anderen Anhörung über diese Situation bei den Lungentumoren, den Lungenkarzinomen gesprochen, dass hier ein hohes Risiko besteht. Man kann das vielleicht noch einmal so formulieren: Je länger die Patienten leben, desto höher wird kumulativ das Risiko, dass sie ihre Hirnmetastasierung erleben. Das sehen wir jetzt bei diesen ALK-positiven Tumoren wiederum: Die Patienten haben mittlerweile eine längere Lebenserwartung. Wir haben es gerade gehört: In den medianen progressionsfreien Überlebenszeiten liegen wir jetzt in Bereichen von um die drei Jahre. Das haben wir früher bei diesen Stadium-IV-Patienten ja gar nicht gesehen. Da ist es klar, dass diese Patienten ein extrem hohes Risiko haben, ihre Hirnmetastasierung zu erleben.

Vielleicht sollte man Folgendes noch einmal sagen: Wir kennen diese Situation vom kleinzelligen Lungenkarzinom. Da war die einzige Möglichkeit der Behandlung die elektive Ganzschädelbestrahlung, also die prophylaktische, niedrigdosierte Strahlentherapie. Dass überhaupt ein Medikament in der Lage ist, eine Hirnmetastasierung zu verzögern, war uns bis zu dem Zeitpunkt, als wir Osimertinib und jetzt Alectinib bekamen, noch gar nicht so bewusst; das muss man ganz offen sagen. Es ist zum ersten Mal die Situation eingekehrt, dass hier praktisch so etwas wie eine Prophylaxe der Hirnmetastasierung oder deren Verschiebung nach hinten möglich ist. Uns war noch einmal ganz wichtig, dass dies ein Alleinstellungsmerkmal ist, und das wollten wir von unserer Seite betonen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu habe ich jetzt Herrn Carl, Herrn Marx und Herrn Kaiser, anschließend Herrn Spehn.

Herr Dr. Carl: Wir haben ja schon gehört, dass, je länger diese Patienten leben, desto häufiger Hirnmetastasen auftreten. Gibt es denn Daten dazu, woran Patienten letztendlich sterben, die eine Hirnmetastase entwickelt haben, und woran Patienten sterben, die keine Hirnmetastasen entwickeln?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Dr. Eberhardt (DGHO): Sie müssen davon ausgehen, dass man diejenigen Patienten, die Hirnmetastasen entwickeln, unterscheiden muss, und zwar erstens in die Gruppe derjenigen, die nur ein oder zwei oder oligometastatische Hirnmetastasierungen entwickeln. Da haben wir Möglichkeiten, mit den Strahlentherapeuten hervorragend in Einzelfällen jetzt auch lokale Strahlentherapie in Stereotaxie einzusetzen. Das heißt, diese Patienten kann man wieder etwas nach hinten schieben.

Leider ist es aber tatsächlich auch so, dass es zweitens eine Gruppe von Patienten gibt – ich würde einmal sagen, ungefähr 50 bis 70 % auch bei den ALK-positiven Tumoren –, die eine sehr diffuse Hirnmetastasierung entwickeln, sogar bis hin zur Meningeosis, was wir früher

ganz selten gesehen haben. Das sehen wir auch jetzt wieder. Auch beim Kleinzeller hat man das früher umso häufiger gesehen, je länger die Patienten lebten. Dann hatte man mit einem Mal Patienten, die einen meningealen Tumorbefall entwickelten. Genau das scheint da auch einzutreten.

Es ist also durchaus so, dass, wenn die Patienten eine Hirnmetastasierung entwickeln, es dann multiple Metastasen sind. Aber für diejenigen, bei denen man es frühzeitig entdeckt, ist es von Vorteil. Deshalb macht es gerade bei den jungen Patienten, wie es die ALK-Patienten sind, Sinn, dass man in diesen Fällen auch die Abstände der Bildgebung enger macht, um auch isolierte oder oligometastatische Hirnmetastasierung zu entdecken. Dann kann man in Einzelfällen noch Stereotaxien versuchen. Aber für manche kommt es eben zu spät.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage Herr Carl.

Herr Dr. Carl: Die Frage war eigentlich: Wodurch tritt bei Patienten mit Hirnmetastasen der Tod ein, aus Lungengründen oder überwiegend aus Hirnmetastasengründen?

Herr Dr. Eberhardt (DGHO): Tatsächlich durch die Progression der Hirnmetastasen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn. Sie standen ohnehin auf der Rednerliste, aber vielleicht können Sie jetzt zur Todesursache etwas sagen. – Jetzt habe ich noch Herrn Mayer.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ja, auch nach unserer Erfahrung meist aufgrund der Hirnmetastasen: Entweder ist es eine Meningeosis carcinomatosa, die eben spät auftritt, oder aber die Hirnmetastasen sind nur Begleitung und die Patienten sterben an anderen Komplikationen, an pulmonalen Infekten.

Die Symptomatik der Hirnmetastasen ist in der Regel recht gut behandelbar. Das ist palliativ behandelbar, gut behandelbar eben auch mit der Bestrahlung, sei sie stereotaktisch oder sei es eine Ganzhirnbestrahlung. Der Grund, warum wir in der AkdÄ vor allen Dingen die Verminderung und die erhebliche Verschiebung der Hirnmetastasierung für einen patientenrelevanten Vorteil halten, liegt auch darin, dass aufgrund dessen weniger Patienten die Hirnbestrahlung brauchen.

Die ALK-positiven Patienten haben, verglichen mit anderen Bronchialkarzinomen, eine bessere Prognose. Das heißt, etliche Patienten haben eben auch einen mehrjährigen Verlauf. Zumindest die Ganzhirnbestrahlung bewirkt, beginnend nach ein, zwei Jahren, doch eine beginnende kognitive Einschränkung, wenn die Patienten Glück haben, lange genug zu überleben, und dies bis hin zur Demenz. Darum sehen wir in der Verschiebung den Vorteil.

Was wir eben auch nicht erwartet haben und auch nicht ganz verstehen, ist, warum die erhebliche Wirkung auf das Auftreten und auf den Verlauf von Hirnmetastasen sich nicht in einem der Morbiditätsendpunkte niederschlägt. Die Daten sind da auch etwas knapp, wir haben wenig Subgruppenanalysen, aber man kann sagen: In der kognitiven Funktion, in der emotionalen Funktion, in der sozialen Funktion findet sich trotz dieser deutlichen Wirkung auf eine ZNS-Metastasierung praktisch kein Unterschied. In diesen Domänen gehen also die Hazard Ratios von 0,8 bis 1,1, ohne dass man da etwas erkennen kann.

Direkt an dieser Stelle schon Folgendes: Was uns interessieren würde, wäre die Frage, ob ein Unterschied im Effekt auf die Morbidität und auf das Gesamtüberleben bei Patienten

besteht, die a priori schon eine Hirnmetastasierung hatten, und denen, die das nicht hatten. Der einzige Hinweis, den wir gefunden haben, war bei der emotionalen Funktion. Da ist eine hoch signifikante Interaktion, dass die Patienten mit einer vorbestehenden Hirnmetastasierung profitieren, während diejenigen ohne vorbestehende Metastasierung einen gegengerichteten Effekt haben. Sie haben gesagt, es gäbe keine gegengerichteten Effekte – hier gibt es ihn. Es ist, glaube ich, auf der einen Seite Hazard Ratio 0,4 oder 0,3 und auf der anderen Seite 1,1. Das sind also gegengerichtete Effekte. Da würde uns interessieren, ob Sie die Daten vorlegen können, wie der Verlauf im Gesamtüberleben und in diesen Morbiditätskriterien bei Patienten mit und ohne vorbestehende Metastasierung ist; das fehlte uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Chlistalla, möchten Sie sofort darauf eingehen? Sonst würden wir die Rednerliste weiter abarbeiten.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Meines Wissens ist der gegengerichtete Effekt mit der Hazard Ratio von ungefähr 1,1 nicht statistisch signifikant. Vielleicht täusche ich mich jetzt; ich kenne die Zahl nicht auswendig. – Ich müsste noch einmal nachfragen, welche Daten Sie genau vorgelegt haben möchten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Die Interaktionsdaten für die Morbidität: Lebensqualität, dann die Morbiditätsdaten, speziell diejenigen, die auf eine ZNS-Metastasierung hindeuten, und dann auch für das OS. Wir haben, wenn man das so händisch nachguckt, den Eindruck, dass es extrakraniell keinen wesentlichen Wirkungsunterschied gibt. Vielleicht ist Crizotinib etwas höher wirksam, aber das ist sicherlich nicht signifikant. Aber wenn Sie – diese Subgruppen und die Subgruppe hatten Sie ja am Anfang als Stratifikationsmerkmale gehabt – für diese Subgruppen Gesamtüberleben und Morbiditätsdaten vorlegen könnten, wüsste man mehr. Man kann ja nicht ausschließen, dass der gesamtpositive Effekt mehr oder weniger begrenzt ist, möglicherweise auf die Patienten mit vorbestehender Metastasierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser dazu.

Herr Dr. Kaiser: Diese Subgruppenanalysen sind ja durchgeführt und im Dossier auch vom Hersteller berichtet worden, und zwar auf eine Art und Weise, wie das Dossier oder die Dossievorlagen dies auch vorsehen, indem nämlich berichtet wird, zu welchen Endpunkten eine relevante, statistisch signifikante Interaktion zum Grenzwert von 0,05 für den p-Wert vorliegt.

Für das Merkmal, Herr Spehn, dass Sie gerade ansprechen, gibt es eben für alle Endpunkte außer der emotionalen Funktion und der Appetitlosigkeit keine signifikante Interaktion. Deswegen ist für mich erst einmal völlig nachvollziehbar, darin auch nicht dann irgendwie Einzelergebnisse zu sehen und überzuinterpretieren. Vielmehr muss man von einem gemeinsamen Effekt für diese Patienten mit und ohne Metastasen zu Studienbeginn ausgehen, und zwar erst einmal grundsätzlich für alle Endpunkte außer den beiden genannten: Warum haben wir jetzt diese beiden genannten Interaktionen bei uns in unserer Dossierbewertung dann nicht separat ausgewiesen?

Wir haben hier das Problem – Sie als Hersteller könnten vielleicht auch noch einmal kurz darauf eingehen, warum das hier passiert ist, um das vielleicht noch etwas genauer zu

erklären, weil wir keine gute Erklärung dafür gefunden haben –, dass bereits zu Studienbeginn relativ viele Werte zu den patientenberichteten Endpunkten fehlen, und zwar in einer Größenordnung, angesichts derer man sich eigentlich schon fragen kann: Kann man diese Ergebnisse überhaupt noch verwerten? Wir haben hier die glückliche Situation – so nenne ich es jetzt einfach einmal –, dass wir im Bereich der unerwünschten Ereignisse sehr viele Zusatzinformationen haben, die gleichlaufende Ergebnisse zwischen den Dingen zeigen, die mit den patientenberichteten Endpunkten erhoben werden und bei den unerwünschten Ereignissen erhoben werden, sodass aus unserer Sicht in diesem konkreten Fall die Informationen ausreichend waren, um diese patientenberichteten Daten dann doch heranzuziehen. Aber es fehlen eben sehr viele Werte zu Beginn.

Weil so viele Werte zu Beginn fehlen – jetzt komme ich zu den Subgruppenanalysen –, ist dann die Subgruppenanalyse im Grunde genommen nicht mehr interpretierbar, auch bei einem positiven Interaktionstest. Deswegen haben wir davon Abstand genommen, zu diesen patientenberichteten Endpunkten dann die Ergebnisse zu berichten, weil das für uns eine Überinterpretation wäre, die allein durch das Ausmaß der fehlenden Werte bedingt sein könnte. – Dies zur Erklärung.

Erstens: Alle Daten, alle Interaktionstests wurden gerechnet, nur für die beiden Endpunkte gab es eine signifikante Interaktion, aus unserer Sicht, weil das beides patientenberichtete Endpunkte sind, aufgrund der hohen Rate fehlender Werte nicht interpretierbar. Aber mich würde durchaus interessieren: Wie kommt es eigentlich in dieser Studie dazu, dass für so viele Patienten auch schon am Anfang keine Daten erhoben worden sind? Wir haben zum Beispiel nicht gefunden, dass es in bestimmten Ländern nicht gemacht worden wäre, was ja, so sage ich einmal, ein plausibler und damit auch für die Interpretation viel unproblematischerer Grund wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Stuwe bitte.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Der Fakt, dass zu Beginn der Studie in einigen Zentren keine Werte erhoben wurden, ist der Tatsache geschuldet, dass zu Beginn der Studie die Erhebungsinstrumente nicht überall vorlagen. Das heißt, die ersten Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, konnten keine Werte abgeben, weil diese Erhebungsinstrumente nicht vorlagen. Das war, wie Sie sagten, gleichmäßig verteilt. Die Patienten, die im späteren Verlauf eingeschlossen wurden, haben auch Baseline-Werte. Diese Daten liegen vor und sind aus unserer Sicht auch belastbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nur damit ich es richtig verstehe: Es gibt aber Zentren, die zum Teil Erhebung, zum Teil Nichterhebung haben, einfach abhängig vom Zeitpunkt des Einschusses der Patienten? Das ist nicht dasselbe wie „bestimmte Zentren erheben grundsätzlich nicht“.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Da haben Sie recht, genau.

Herr Dr. Kaiser: Das ist eine ganz andere Situation, und damit haben Sie doch das Problem der eingeschränkten Interpretierbarkeit, wie ich das jetzt einfach einmal nenne. Diese Daten wären besser interpretierbar durch die Zusatzinformationen aus den unerwünschten Ereignissen. Aber das ist nicht dasselbe wie komplett Zentren auszuschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Marx, Frau Müller, Frau Bickel, Herr Mayer und Herr Rieks.

Herr Dr. Marx: Ich habe im Grunde drei Fragen. Erstens möchte ich das aufnehmen, was Herr Spehn auch schon vorgebracht hat: Auch wir fragen uns, warum sich, wenn Sie die große Einschränkung der Lebensqualität durch Hirnmetastasen so herausstellen, dann im Dossier keine Vorteile bei der Lebensqualität und bei der Morbidität bei Patienten mit Hirnmetastasen gezeigt haben.

Zweitens sagen Sie auch, dass die Vermeidung und das Vermeiden des Voranschreitens von Hirnmetastasen auch eine Bestrahlung, die für den Patienten sehr belastend ist, verhindern kann. Können Sie Angaben dazu machen, inwiefern es nach der Behandlung mit Alectinib oder Crizotinib in der Studie dann zu Bestrahlungen gekommen ist?

Drittens. Jetzt, da die klinischen Stellungnehmer klargestellt haben, dass viele Patienten mit Hirnmetastasen an jenen versterben, inwiefern erklären Sie sich dann, dass es trotz der hohen ZNS-Wirksamkeit von Alectinib keinen OS-Vorteil auch bei Patienten mit Hirnmetastasen gibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Chlistalla.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Ich würde das jetzt so aufteilen, dass Frau Stuwe die erste der drei Fragen beantwortet. Die Frage nach dem Voranschreiten der nachfolgenden Therapien würde dann Frau Chizari beantworten, und darauf, warum es keinen OS-Vorteil durch die Verhinderung der ZNS-Metastasierung gibt, würde natürlich unser Statistiker eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Stuwe.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Wir haben in der ALEX-Studie die Fragebögen EORTC-QLQ C30 und LC13 angewendet, auch den EQ-5D, und haben, wie schon gesagt, in der Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt. Wir haben allerdings, was die Morbidität angeht, durchaus Unterschiede, und zwar zugunsten von Alectinib. Wir sehen da in den Skalen Diarrhö, Übelkeit/Erbrechen, Appetitverlust und Dysphagie einen Vorteil von Alectinib in diesen Symptomkomplexen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Chizari bitte.

Frau Dr. Chizari (Roche): Ich würde gern auf die Notwendigkeit der Radiotherapie während der Studie und auch nach Studie eingehen. Wir haben gesehen, dass während der Studie im Alectinib-Arm 12 % der Patienten eine zeitgleiche Radiotherapie benötigten, wohingegen dies im Crizotinib-Arm bei 24 % der Fall war, die Notwendigkeit also ungefähr doppelt so hoch lag. Zudem haben wir, als wir uns den gesamten Studienverlauf ansahen, auch noch gesehen, dass das Risiko der Notwendigkeit einer Bestrahlung für die Patienten im Alectinib-Arm um circa 50 % reduziert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Herr Künzel bitte.

Herr Dr. Künzel (Roche): Die Mortalität, das Gesamtüberleben, wurde ja auch im Dossier dargestellt. Ich halte es für wichtig, hier zu erwähnen, dass sich innerhalb der Studie die

Mortalität unter Alectinib durchaus um 25 % reduziert hat. Wir haben ein Hazard Ratio von 0,76 gesehen, das dieser Reduktion entspricht.

Allerdings war die Studie nicht auf den Endpunkt Gesamtüberleben gepowert. Das schlägt sich dann in einer erhöhten Unsicherheit bei der Schätzung nieder, und das sehen wir dann im Konfidenzintervall. Das hatte im primären Datenschnitt eine Obergrenze von 1,2, meine ich. Was wir allerdings gesehen haben, ist, dass sich dieser Punktschätzer im neuen, explorativen Datenschnitt von Dezember 2017 bestätigt. Wir haben hier ebenfalls ein Hazard Ratio von 0,76, und die Unsicherheit verringert sich. Das ist für uns schon ein deutliches Signal, dass wir hier einen belastbaren interpretierbaren Effekt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Prof. Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aus klinischer Sicht sind wir nicht völlig überrascht, dass wir kurzfristig keinen Unterschied im Overall Survival sehen, weil wir Patienten unter Crizotinib mit Hirnmetastasen auf Alectinib umsetzen. Alectinib ist zugelassen – wir haben es hier diskutiert –, hat eine hohe Remissionswahrscheinlichkeit, und die Patienten sterben nicht in kurzer Zeit. In längerer Zeit kann sich das auswirken – das wissen wir so nicht –; aber zum kurzfristigen Zeitpunkt würden wir alle auf Alectinib setzen. Deswegen haben wir ja auch gesagt, wir bedauern, dass wir keine ausführlichen Daten zur Postprogressionstherapie haben, um das genau zu dokumentieren.

Der andere wichtige Punkt ist, wie immer in der Diskussion hier: Es ist absolut notwendig in diesen Studien, in der Progression die Lebensqualität zu erfassen. Wir diskutieren hier, dass die Lebensqualität schlechter ist unter der Therapie, und das ist unter der Strahlentherapie nicht erfasst. Insofern ist es nun einmal spekulativ, leider.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Marx.

Herr Dr. Marx: Eine Rückfrage dazu: In dem Dossier haben Sie aber dargelegt, dass ein Crossover von Crizotinib auf Alectinib in dieser Studie nicht vorgesehen war. Richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich glaube, davon hat jedenfalls Herr Wörmann nicht gesprochen. Vielmehr hat er gesagt: Wir haben in der Erstlinie Crizotinib, und wenn eben die Zweitliniensituation erreicht ist, dann wird der Crizotinib-Patient mit Alectinib weiterbehandelt. – So hatte ich Sie verstanden, Herr Wörmann, oder?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Richtig. Ich habe nicht über die Studie geredet. Das war die Frage, die Herr Marx an Roche – –

(Vertreter von Roche Pharma AG sprechen mit Herrn Dr. Marx)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben über die Versorgungsrealität gesprochen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich Sie kurz ablenken? Ich wollte gerade auf Ihre Frage antworten, Entschuldigung. – Ich hatte über die Realität gesprochen, ich habe nicht die Studienfrage beantwortet. Ganz ernsthafterweise halte ich das Design der Studie für ethisch nicht vertretbar. Ich glaube in der Tat nicht, dass man heute eine Studie mit ZNS-Metastasenrisiko machen kann, wissend um einen Alectinib-Vorteil, indem man den Patienten strikt verbietet, Alectinib zu bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (DGHO): Ganz kurz nur zur Versorgungsrealität. Schon zum Zeitpunkt der laufenden Studie waren noch drei weitere Präparate entweder im Rahmen von Extended Access-Programmen oder über klinische Studien in der Second- und Thirdline möglich, sodass tatsächlich eine Postprogressionstherapie möglich gewesen ist, auch mit äußerst wirksamen Substanzen, die natürlich hier das Ganze noch verunsichern können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nur damit das nicht so stehenbleibt, hier von einem sicheren Effekt, bezogen auf das Gesamtüberleben, zu sprechen. Sie haben einen p-Wert von 0,2. Das, was hier zwischen dem letzten und Ihrem explorativen Datenschnitt passierte, ist Folgendes: In jeder Gruppe sind acht Patienten verstorben. Wir sehen hier überhaupt keine Tendenz, dass sich hier irgendwie etwas langfristig ganz anders darstellt. Wenn Sie bei diesem Effekt, nur weil sich der Effektschätzer zugunsten von Alectinib ergibt, von einem sicheren Effekt sprechen, dann sind Sie ganz schnell dabei, bei verschiedenen unerwünschten Ereignissen von einem sicheren Nachteil von Alectinib zu sprechen, was nicht signifikant ist. Es wäre also schon gut, ein bisschen methodische Klarheit zu wahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Heute sind wir alle so vornehm. Jetzt verfahren wir der Reihe nach: Frau Müller, Frau Bickel, Herr Mayer, Herr Rieks, Herr Köhler, Herr Carl, Frau Wenzel-Seifert, und dann haben wir hoffentlich alles. – Bitte, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich hätte zwei Fragen, eine davon noch einmal an die Kliniker zu den RANO-Kriterien und der Übertragbarkeit von hochmalignen Gliomen, also Grad III oder IV nach WHO, auf Metastasen. Die andere Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer, die würde ich dann direkt im Anschluss stellen, da geht es aber um ein anderes Thema.

Erst einmal noch an die Kliniker: Sie haben ja bereits gesagt, dass die RANO-Kriterien Ihrer Meinung nach im Prinzip eine Raumforderung im ZNS – ich sage es einmal allgemein – besser abbilden als nur die RECIST-Kriterien, weil sie auch andere Faktoren, zum Beispiel eben Steroid-Therapie usw., mit erfassen. Könnten Sie einfach einmal kurz skizzieren, wie Sie klinisch und auch in der Konsequenz, wenn man in der Bildgebung etwas sieht, herangehen? Wie sind hochmaligne Gliome im Grad III oder IV im Vergleich zu ZNS-Filiae bei ALK-positiven non-small cell lung cancer aus Ihrer Erfahrung? Gibt es da viele Ähnlichkeiten? Das könnte ja sein. Es sind ja beides eher oder häufig, teilweise zumindest bei den hochmalignen Gliomen, beim ersten Schwerpunkt junge Patienten, die möglicherweise ähnliche Charakteristika haben. Das war das Erste.

Dann habe ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar, warum Sie die Patienten, die eine Nicht-ZNS-Metastasierung als erstes Event hatten, zensiert haben und ob Sie dann möglicherweise auch Daten ohne diese Zensierung hätten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zuerst die Kliniker, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das muss ich leider kurz machen. – nein. Ich kann Ihnen keine kurze Vorlesung über differenzierte radiologische Kriterien als Unterschied zwischen Glioblastom und Hirnmetastasen halten, wahrscheinlich nicht auf dem Niveau, wie Sie es hören wollen. Das geht jetzt über meine internistische Kompetenz hinaus.

Der Punkt ist folgender. Die RANO-Kriterien sind im Wesentlichen deswegen entwickelt worden, weil sich herausgestellt hat, gerade unter der Therapie, zunächst bei Glioblastomen, dass sich die Tumore unerwartet verhalten haben, unter anderem mit dem Thema der Pseudoprogression unter Therapie mit Bevacizumab und Immuntherapeutika. Dann kam die Diskussion, dass zusätzlich, was ich eben schon gesagt habe, die Gabe von Steroiden das Bild beeinflusst. Das alles ist in die Kriterien hineingegangen, sodass man da sehr bewusst nicht von radiologischen, sondern von neuro-onkologischen Kriterien ausgegangen ist.

Deswegen habe ich das eben so positiv dargestellt, weil das natürlich sehr nahe an dem liegt, wie wir uns das vorstellen würden, dass wir uns nicht allein Bilder angucken, sondern wirklich neuro-onkologische Kriterien im Kontext der gesamten Therapie mit darin haben, und da ist beispielsweise Steroid natürlich ein kritischer Punkt. – Ich hoffe, dass das genau genug ist. Wenn Sie es genauer haben wollen, müsste ich es Ihnen zuschicken. Aber genauer als ein Neuro-Radiologe bin ich sonst nicht in dem Thema drin; das ist inzwischen ein eigener Facharzt.

(Frau Dr. Müller: Darf ich noch eine Nachfrage stellen?)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Wörmann, so ein bisschen – – Entschuldigung. Frau Müller hat noch eine Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Spielt die Dexamethason-Therapie beispielsweise bei Metastasen, wenn die eben eine entsprechende Raumforderung verursachen, eine ähnliche Rolle wie bei den Gliomen? Zum Beispiel das wäre eine Frage, die mich aus klinischer Sicht interessiert.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Absolut. In zwei Punkten ist es ein Standard, dass es so ist. Zum einen sowieso, wenn sie symptomatisch sind, und das Zweite ist: Im Rahmen jeder Strahlentherapie ist eine Dexamethason-Therapie Standard. Das heißt, auch unabhängig davon, weil wir wissen, dass es am Anfang unter der Strahlentherapie dieses Ödem gibt, ist obligat Dexamethason mit darin, nicht nur bei den symptomatischen.

Ich muss aber noch etwas zu dem sagen, was vorhin hier diskutiert worden ist. Das Ziel zurzeit bei den ALK-positiven Patienten ist die Detektion von Hirnmetastasen vor der klinischen Symptomatik. Wir wollen die Patienten nicht mit dem Schlaganfall oder der Asphasie sehen, und deswegen gibt es die engen Kriterien. Deswegen wundert es einen nicht, dass am Anfang die Lebensqualität nicht anders ist, weil viele von den Metastasen zwar klinisch inapparent, aber eben eindeutig da sind. Dann würden wir das natürlich als Progress in die Therapie umsetzen, wenn das ein Patient unter Crizotinib ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung dazu, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht direkt dazu, weil Sie gesagt haben, deswegen sieht man das zu Beginn der Therapie nicht: Hier besteht die Sondersituation, dass die Daten auch sechs Monate nach dem Progress noch erhoben worden sind. Zumindest eine Frühveränderung oder so etwas hätte man möglicherweise sehen können. Es ist schade, und ich kann es immer wieder nicht verstehen – – Es ist gut, dass Sie es überhaupt erst einmal über Progress hinaus erhoben haben; aber es ist eben schade, dass diese Daten über einen längeren Zeitraum dann nicht erhoben werden, sondern eben mit nur sechs Monaten dann aufhören. Es geht nicht nur darum, dem ASCO PFS zu zeigen, sondern es geht hier darum,

die guten und für die Patienten wichtigen Daten zu erheben. – Dies einfach an dieser Stelle noch einmal als Hinweis für die Zukunft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu jetzt Herr Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (DGHO): Eine ganz kurze Frage habe ich noch an den pharmazeutischen Unternehmer: Wann war genau der Zeitpunkt der Planung dieser klinischen Studie? Ist das noch ungefähr zu eruieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann das? – Herr Chlistalla. Wenn niemandem etwas einfällt, muss Herr Chlistalla es machen. – Wer in der Mitte sitzt, muss immer alles beantworten.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Der erste Patient ist 2014 in die Studie eingeschlossen worden. Damit war die Planung eigentlich in der zweiten Jahreshälfte 2013 bis in 2014 hinein.

Herr Dr. Eberhardt (DGHO): Das könnte ein wenig darauf hinweisen. Zu diesem Zeitpunkt gab es sozusagen noch keine medikamentöse Prophylaxe einer Hirnmetastasierung. Ich könnte mir vorstellen, dass die fehlende Compliance auch mit der Patient Reported Outcomes bezüglich der Hirnmetastasierung möglicherweise darauf hinweist, dass diese Frage uns noch gar nicht so bewusst war. Wir sind jetzt, 2018, hier in einer ganz anderen Situation. Wir wissen, dass das ein extrem wichtiger Punkt für die Lebensqualität der Patienten und für das Weitere der Patienten ist. Aber die Situation hat sich wahrscheinlich 2014 noch nicht so gestellt. Ich glaube, das muss man vielleicht noch – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich gehe jetzt gar nicht mehr auf die Lebensqualitätserhebung, sondern mir kommt gerade ein ganz anderer Punkt, wenn Sie den so angesprochen haben.

Herr Wörmann, Sie haben eben beschrieben, dass es darum geht, auch mit engen radiologischen Kontrollen Hirnmetastasen früh zu identifizieren, um sie auch früh behandeln zu können. Ist denn angesichts der Situation in der Studie, wobei also vor vier, fünf Jahren in der Planungsphase diese Bedeutung so noch nicht da war, wie Sie, Herr Eberhardt, gerade beschrieben haben, die Art und Weise, wie hier eine Hirnmetastasendetektion durchgeführt worden ist, etwas, was heute überhaupt noch so gemacht wird, in den Zeiträumen und mit den entsprechenden Untersuchungen? Das ist ja auch ein Gegenstand der Diskussion, warum die RANO-Kriterien für die hochmalignen Gliome vielleicht eben nicht geeignet sind für diese Situation; denn die Arbeitsgruppe hat sich ja nicht umsonst Gedanken darum gemacht, dass sie eigentlich für Hirnmetastasen ein anderes Instrument entwickeln muss. Es ist einfach die Frage: Wie ist die konkrete Durchführung in der Studie eigentlich im Vergleich zu dem, wie es heute gemacht wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich beschreibe, wie es heute ist: Wir haben 2016 die engmaschigen Kontrollen per MRT eingeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann haben wir jetzt Frau Bickel, Herrn Mayer, Herrn Rieks, Herrn Köhler, Herrn Carl, Frau Wenzel-Seifert und Herrn Marx.

Frau Dr. Müller: Es ist noch eine Frage an den pU zu den Zensierungen offen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – Herr Künzel.

Herr Dr. Künzel (Roche): Sie fragen nach der Zensierung von Patienten, die zuerst einen systemischen Progress erlitten haben. Das ist die Analyse der Zeit bis zum ZNS-Progress. Die Situation ist folgende: Wenn Patienten zuerst einen systemischen Nicht-ZNS-Progress erlitten haben, dann war für sie damit die Studie zu Ende, das Medikament wurde abgesetzt, sodass ein eventueller späterer ZNS-Progress nicht mehr beobachtet werden konnte. Methodisch sprechen wir hier von einem sogenannten konkurrierenden Risiko. Es gibt spezielle Verfahren, mit denen diese konkurrierenden Risiken abgefangen werden müssen. Der adäquate Vorgang ist, die Patienten zum konkurrierenden Risiko dann zu zensieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, Ergänzung.

Herr Dr. Kaiser: Sorry, dass ich da schon wieder dazwischengehen muss. – Diese Patienten sind doch nicht von heute auf morgen nicht mehr beobachtet worden. Sie haben sie doch zum Beispiel sechs Monate auch noch für die Lebensqualität nachbeobachtet, Sie haben sie auch noch für das Gesamtüberleben nachbeobachtet, mindestens aber für den Sechsmonatszeitraum zur Erhebung der patientenberichteten Endpunkte. Da wären Sie doch in der Lage gewesen, entsprechende Untersuchungen durchzuführen. Sie haben Sie möglicherweise auch durchgeführt, sie werden ja auch durchgeführt. Selbstverständlich werden die Patienten doch weiterhin auf Hirnmetastasen untersucht.

Davon abgesehen empfinde ich es als etwas ärgerlich, dass, obwohl wir auf diesen Umstand hingewiesen haben, Sie mit den Stellungnahmen die korrigierten Analysen nicht vorgelegt haben, sondern wieder nur argumentieren, dass Sie das nicht für sinnvoll halten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Künzel.

Herr Dr. Künzel (Roche): Wir haben tatsächlich überlegt, wie man hierbei methodisch vorgehen könnte. Das Problem ist folgendes: Wenn wir Patienten zu einem systemischen Progress nicht zensierten und dann eine Time-to-Event-Analyse rechneten, dann würden wir so tun, als ob nach dem Progress, dem systemischen Progress, kein weiterer ZNS-Progress möglich ist. Das ist eine Annahme, von der wir denken, dass sie nicht gerechtfertigt ist, und das führt dann auch zu verzerrten Analysen, weswegen wir davon Abstand genommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe auch noch einmal eine Frage an die Kliniker: Wie sehen Sie denn jetzt den Stellenwert von Alectinib, abhängig oder unabhängig vom ZNS-Metastasierungsstadium?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn, fangen wir mit Ihnen an. – Abhängig, unabhängig, je nachdem.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir vermuten, abhängig vom – – Nein, wir gehen davon aus, dass es abhängig ist von der ZNS-Wirkung. Die extrazentralnervöse Wirkung ist offenbar ähnlich, was Remissionsraten betrifft.

Frau Bickel: Ich habe mich, glaube ich, missverständlich ausgedrückt. Mir geht es darum, bei welchen Patienten Sie das jetzt primär einsetzen würden, bei Patienten mit ZNS-Metastasierung oder ohne, oder ist das unabhängig davon?

(Herr Dr. Spehn [AkdÄ]: Ja!)

Sie sagen, Alectinib ist jetzt aufgrund der Daten in der Firstline, hat das Crizotinib abgelöst. Darum geht es mir.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Nach den jetzt vorliegenden Daten muss man sagen, dass es das abgelöst hat, auch für die Patienten ohne vorbestehende ZNS-Metastasierung. Die Alternative, die Sie ansprechen, wäre ja, sie erst einmal mit Crizotinib zu behandeln, sie engmaschig zu überwachen und im Moment des Auftretens von Metastasen dann Lokalthherapie einzuführen und auf Alectinib zu switchen. Das ist aber jetzt eine Rechnung mit Unbekannten; außerdem würde das dann frühzeitigere Bestrahlung bedeuten. Also: Ja.

Die einzige Einschränkung, die wir gemacht haben, besteht darin, dass wir nicht wissen, wie die Überlebenskurve und die Lebensqualität aussähen, wenn man es nach vorbestehender und nicht-vorbestehender Hirnmetastasierung trennen würde. Da kann man nicht ausschließen, dass am Ende doch herauskommt, dass der in der Kurve sich andeutende Überlebenszeitgewinn – die Kurven gehen ja auseinander; die sind ja hinten am Schwanz weit auseinander – unterschiedlich ist. Dann könnte man sehen, ob das möglicherweise auf die vorher schon Metastasierten beschränkt ist oder nicht. Wenn sich das nicht zeigen lässt, dann empfiehlt sich eigentlich Einsatz für alle mit dieser Mutation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Prof. Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben uns ja jetzt entschieden, unsere Onkopedia-Empfehlung einmal im Jahr zu aktualisieren, weil es so viele neue Arzneimittel gibt. Die neuen Empfehlungen diskutieren wir gerade; wir sind gerade im Abstimmungsprozess. Wir werden empfehlen, Alectinib-Erstlinientherapie als Standard zu empfehlen, weil uns der Punkt mit den Hirnmetastasen wichtig ist. Insgesamt sind wir auf sehr, sehr hohem Niveau. Die Remissionsraten liegen für beide Substanzen, Crizotinib und Alectinib, zwischen 70 und 80 %. Wir haben noch einen dritten Spieler, das Ceritinib; gegen ihn gibt es keinen direkten Vergleich mit Alectinib. Es ist aber nach unseren Empfindungen, nach unseren Daten mit etwas höheren Nebenwirkungen belastet; das haben wir ja auch diskutiert. Das heißt, für uns steht Alectinib in Zukunft im Vorschlag an erster Stelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klare Antwort, Frau Bickel.

(Frau Bickel: Ja!)

Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich hätte zwei Fragen, eine davon an Herrn Eberhardt. Das ist leider schon etwas länger her. Sie haben vorhin einmal gesagt, es wäre klar, dass die Patienten an den Hirnmetastasen versterben. Haben Sie dazu Daten? Soweit mir das bekannt ist, gibt es einen sehr hohen Anteil an Infektionen, die die Gründe sind, die zum Versterben führen, so Lungenembolie, Lungenblutungen und zu einem gewissen Prozentsatz auch der Primärtumor bzw. Metastasen. Aber mir sind keine Daten bekannt, die sozusagen die Todesursache untersuchen würden, die Frage, ob die Hirnmetastasen von ihrer Progression,

von ihrer letztendlich dann deletären Auswirkung, dann bei Patienten, wie wir sie hier haben, die Todesursache ist. Oder haben Sie da andere Daten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (DGHO): Ich habe da keine anderen Daten. Sie haben natürlich recht: Das ist ein sehr multifaktorielles Geschehen. Sie können, wenn Sie Hirnmetastasen haben, dann einen veränderten Atemtyp kriegen, der dann natürlich zu einer Risikobereitschaft für Lungenembolien oder für Pneumonien führt, zu Aspirationen usw. Das ist ein multifaktorielles Geschehen, das man selbstverständlich nicht so direkt auseinanderdividieren kann. Aber es ist schon so, dass die Patienten, die eine nicht kontrollierbare Hirnmetastasierung haben, à la longue letztlich an der progredienten Hirnmetastasierung auch versterben.

Herr Dr. Mayer: Zweite Frage an den pU noch einmal, an Frau Stuwe, glaube ich; sie war da vorhin beteiligt. Es geht noch einmal um die Fragebögen. Sie haben gesagt, bei einer gewissen Anzahl der Zentren – ich glaube, das waren sogar relativ viele, 30 % am Anfang – konnten keine Baseline-Werte erhoben werden; die Zahlen können Sie noch einmal korrigieren. Anschließend hatten aber diejenigen, die dann sozusagen Baseline-Werte hatten, Rücklaufquoten in dem Bereich eben von 65 %. Das würde dann für mich bedeuten – so habe ich es wohl auch aus dem Studienbericht gelesen –, dass eigentlich effektiv nur um die 40 % der Patienten in der Studie insgesamt Daten zu Baseline und dann im Verlauf der Studie hatten. Ist das richtig so?

Frau Dr. Stuwe (Roche): Es ist so, dass, wie auch Herr Kaiser vorhin gesagt hat, die Fragebögen zu Beginn nicht vorlagen. Das heißt, wir haben keine ganzen Zentren, die herausgefallen sind, sondern es sind jeweils die ersten zwei Patienten, für die es keine Daten gibt. In der Tat, es gab dann bei den späteren Patienten Daten zur Baseline, und das sind um die 65 %. Von denen haben wir dann die Auswertungen. Also, genau für sie liegen die Auswertungen der patientenerhobenen Endpunkte vor.

Herr Dr. Mayer: Okay. Das heißt aber dann, summa summarum, wenn man jetzt sozusagen eine Zwei-Prozent-Wertung hat und multipliziert, würde das Folgendes heißen: Von der Gesamtstudienpopulation liegen dann praktisch nur von ungefähr 40 bis 42 % letztendlich auswertbare Baseline- und Post-Baseline-Werte vor. Erst einmal fallen diejenigen weg, die überhaupt keinen Baseline-Wert haben – sie können ja dann sozusagen gar nichts an Zugewinn liefern –, und von denen, bei denen wir welche haben, sind es dann eben Rücklaufquoten um 65 %.

Frau Dr. Struwe (Roche): Die Werte lagen dann später vor. Was wir gesehen haben, war der Fakt, dass wir dann während des Verlaufs der Studie höhere Rücklaufquoten hatten als zu Beginn, was ja eigentlich nicht möglich ist. Bei unserer Auswertung wurde es so gemacht, dass nur diejenigen Patienten, die auch einen Baseline-Wert hatten, wirklich in die Auswertung eingeflossen sind. Das stimmt, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Unter denjenigen, die in die Auswertung eingeflossen sind, waren es nicht nur 40 %, die einen Baseline- und einen Post-Baseline-Wert hatten, sondern das lag ebenfalls in dem Bereich von ungefähr 65 % bei den ersten Untersuchungen. Es gab, so

sage ich einmal, keinen Abfall innerhalb derjenigen, die überhaupt einen Baseline-Wert hatten, noch einmal um ein Drittel, sodass die dann – das war ja Ihre Vermutung – auf 40 % reduziert worden wären. Das war dann nicht der Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das würde bei den 65 % keinen Sinn haben. Okay. – Herr Rieks.

Herr Rieks: Ich habe noch einmal eine Frage zu einem Themengebiet, was wir schon hatten, und zwar auch noch einmal zu den Therapieentscheidungen. Da würde ich gern den pU noch einmal fragen, ob er Datensätze dazu vorliegen hat, wie hoch bei Patienten in den beiden Studienarmen, die einen asymptomatischen ZNS-Progress hatten, jeweils der Anteil der Patienten war, bei denen entschieden wurde, die Studienmedikation weiterzugeben oder die Studienmedikation abzubrechen. Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage bezieht sich auch noch einmal auf das, was Herr Wörmann eben gesagt hatte, dass man den Patienten in der Praxis eigentlich Alectinib geben würde, also den Crizotinib-Versagern. Wir sehen im Crizotinib-Arm eine mediane Behandlungsdauer von 10,8 oder 10,5 Monaten, glaube ich; die Zeit bis zu einer Folgetherapie liegt bei 18,5 Monaten. Das heißt, es scheint ja einen Anteil an Patienten zu geben, die dann nach Ende der Studienmedikation erst einmal nicht weiterbehandelt werden. Da ist noch einmal Frage, ob man das in der Praxis tatsächlich so machen würde oder was der Grund ist, dass man da erst einmal so lange auf eine Folgetherapie verzichtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer beantwortet die erste Frage? – Herr Spehn, fangen Sie einmal an.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Es ist uns auch aufgefallen, dass die Folgetherapie sehr viel später ist als das progressionsfreie Intervall. Verstanden haben wir es nicht; das ist schwer nachzuvollziehen. Das mag ein Dokumentationsproblem sein, aber man wartet ja nicht, wenn jemand progredient ist, mehr als einige Wochen mit der Einleitung einer Folgetherapie, die übrigens auch, zumindest wenn Alectinib durch ist, auch noch einmal eine Chemotherapie neben der Lokalthherapie beinhalten kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann ergänzend.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist jetzt ein bisschen doof, dass ich Herrn Spehn belehren muss; das meine ich aber nicht so: Es gibt eine Reihe von nicht so schnell wachsenden Tumoren, wobei Patienten unter einer Therapie formal Progress haben. Die Tumore werden wieder größer, und sie sind immer noch viel besser drauf als zu Beginn der Therapie.

Es waren ja in der Studie unterschiedliche Zulassungen. Alectinib, glaube ich, war nicht in allen Ländern schon 2014 zugelassen, in Deutschland offensichtlich nicht. Das heißt, da hätte man es gar nicht zur Verfügung gehabt. Da hätte man irgendwann auf Ceritinib wechseln können, fast identische Chemie, wenig Unterschiede. Das heißt, die Diskussion wäre dann nicht, Chemotherapie bei diesen Patienten zu machen, was regelhaft eine platinhaltige Chemotherapie war. Das heißt, wenn wir Patienten mit hoher Tumorlast hatten und mit Crizotinib gutes Ansprechen hätten, man aber kein Alectinib zur Verfügung gehabt hätte, dann haben wir die Therapie durchaus noch fortgesetzt und nicht gleich auf Chemotherapie gewechselt. Heute, mit Alectinib weiterhin zur Verfügung, würde man das

kurzfristiger machen, wenn es so ist. Aber der Schritt früher, wenn Sie 2014 Beginn der Studie hatten, war deutlich schwieriger, dem Patienten eine belastendere Therapie zuzumuten. Acht Monate ist lang, aber dass es im Intervall einen Unterschied zwischen formal festgestelltem Progress und Zeit zur Sekundärtherapienotwendigkeit gibt, das würde ich bei dieser Krankheit nicht unerwartet finden, wie wir es auch zum Beispiel bei anderen Tumoren haben. Beim Myelom haben wir es zuletzt diskutiert, beim hormonpositiven Mammakarzinom, das Ovarialkarzinom haben wir vor Kurzem hier diskutiert. Es gibt eine Reihe von relativ langsam wachsenden Tumoren, bei denen wir Therapien trotz formalem Progress fortsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Es war ja auch im Studienprotokoll ausdrücklich erlaubt, das bei Patienten mit einem langsamen asymptomatischen Progress zunächst noch beibehalten zu dürfen mit alleiniger Lokalthherapie. Aber es fiel uns schwer zu glauben, dass das die acht Monate Unterschied macht. Deswegen kann ich nur sagen: Das haben wir auch nicht ganz verstanden, aber die Daten hierfür müssten eigentlich auch beim pU vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rieks noch einmal.

Herr Rieks: Genau, deswegen hatte ich auch meine erste Frage gestellt. Vielleicht kann der pU sie noch beantworten. Das PFS im Crizotinib-Arm liegt ja auch bei 10,4 Monaten. Das heißt, das PFS-Ereignis und das Behandlungsende sind im Median eigentlich ziemlich identisch. Von daher habe ich mich dann halt auch gefragt, ob da nicht dann doch einfach die Crizotinib-Behandlung sofort bei PFS dann in vielen Fällen abgebrochen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Stuwe.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Ich hatte Ihre ursprüngliche Frage anders verstanden: Sie wollten wissen, wie viele Patienten während der Studie asymptomatische Progression erlitten und dann in der Studie geblieben sind. Habe ich das so richtig verstanden?

Herr Rieks: Genau. Also, es geht um die Frage, ob dann, wenn ein Patient im Alectinib-Arm einen asymptomatischen Progress hat und der Prüfarzt entscheiden kann, ob er jetzt weiter Alectinib gibt oder nicht, die Entscheidung sozusagen anteilmäßig genauso ausgefallen ist wie im Crizotinib-Arm oder ob man dann vielleicht im Alectinib-Arm gesagt hat, wir haben jetzt hier zwar einen ZNS-Progress, aber aufgrund des Wirkprinzips glaube ich, dass Alectinib in diesem Falle noch hilft, während man im Crizotinib-Arm gesagt hat, hier rechne ich auch nicht mehr mit einer weiteren Wirksamkeit.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Diese Zahlen habe ich vorliegen. Über die Beweggründe weiß ich jetzt im Detail nichts, aber es ist so: Wir hatten in beiden Armen um die 150 Patienten, 151 unter Crizotinib, 152 unter Alectinib, und im Crizotinib-Arm hatten 40 Patienten einen isolierten asymptomatischen ZNS-Progress, von denen 30 Patienten weiterhin behandelt wurden. Im Alectinib-Arm waren es fünf Patienten, die einen isolierten asymptomatischen ZNS-Progress erlitten, und alle fünf Patienten verblieben weiter in der Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir jetzt Herrn Köhler, Herrn Carl, Frau Wenzel-Seifert und Herrn Marx.

Herr Köhler: Sie hatten die bessere Verträglichkeit erwähnt. Womit erklären Sie aber die höhere Rate an Anämien, Myalgien, Gewichtszunahme und auch an Photosensibilität, die Sie festgestellt haben? Womit erklären Sie das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Chizari.

Frau Dr. Chizari (Roche): Was wir in der ALEX-Studie zeigen konnten, ist der Fakt, dass die Verträglichkeit von Alectinib besser ist gegenüber von Crizotinib. Das sehen wir insbesondere in den gastrointestinalen Nebenwirkungen, bei den Ödemen, bei Sehverschlechterung, bei Geschmacksstörungen. Die Nebenwirkungen, die Sie angesprochen haben – ich habe zwei erfasst; ich glaube, zwei müssten Sie gegebenenfalls wiederholen –, waren Anämie und Myalgie.

Herr Köhler: Erhöhtes Bilirubin, Gewichtszunahme, muskuloskelettale Schmerzen und Photosensibilität.

Frau Dr. Chizari (Roche): Ich gehe auf die Nebenwirkungen einzeln ein. – Zu den Myalgien ist zu sagen, dass wir hier den Nachteil vor allen Dingen im Grad 1 gesehen haben. Bei Grad 2 war es ungefähr gleich wie im Crizotinib-Arm. Es gab keine höhergradigen Myalgien, und es gab auch keine Folgekomplikationen.

Zu der Anämie ist zu sagen, dass dies eine bekannte Nebenwirkung unter Alectinib ist. Sie ist in der Fachinfo aufgeführt, und es gibt gute Behandlungsmöglichkeiten, um den Patienten zu helfen, wenn es zu einer Anämie kommt. Auch hier waren die Grade eher im niedrigeren Bereich.

Der dritte Punkt betraf Bilirubin, wenn ich es noch richtig notiert habe. Beim Bilirubin war es ebenfalls so, dass die Erhöhungen im niedriggradigen Bereich auftraten und auch hier Reversibilität bestand, also die Patienten dann auch gut durch Modifikation behandelt werden konnten.

Die Gewichtszunahme war ein weiterer Punkt. Bezüglich der Gewichtszunahme gehen wir davon aus, dass es als positiver Effekt zu werten ist. Zunächst ist es so, dass wir feststellen konnten, dass Ödeme als Ursache auszuschließen sind. Wir haben hier einen Vorteil für Alectinib, und wir haben einen Vorteil einmal in der Verträglichkeit bezüglich der gastrointestinalen Nebenwirkung als auch in der Symptomatik bezüglich der gastrointestinalen Wirkung, sodass wir davon ausgehen, dass die Patienten aufgrund dessen eine Gewichtszunahme hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz: Man darf das trotzdem nicht schönreden. Es gibt 13 % Abbrecher unter Alectinib, unter Crizotinib 11 % Abbrecher, und 41 % Nebenwirkungen von Grad 3 und Grad 4. Wir werden auch Patienten unter Alectinib haben, wo wir aufgrund von Nebenwirkungen wechseln müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dazu, Frau Müller, oder? – Anderes Thema, okay. – Dann Herr Carl, Frau Wenzel-Seifert, Herr Marx und Frau Müller. Dann würde ich auch gern einmal einen Cut machen.

Herr Dr. Carl: Noch einmal zu den Nebenwirkungen: Wir haben ja den Vorteil bei Erbrechen und Übelkeit gesehen. Könnte es sein, dass das letztendlich ein Nachteil von Crizotinib ist, nämlich bei denjenigen Patienten, die unter Hirnmetastasen leiden? Das sind ja typische Hirndrucksymptome.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Praktische Erfahrung: Nein; das tritt bereits am zweiten Tag auf. Wir nehmen das, dann geht die Übelkeit herunter. Dann gehen Sie von 500 auf 250 Milligramm herunter, machen ein paar Wochen 250 Milligramm, steigern es wieder auf 500 Milligramm, und dann klappt das häufiger. Das hat direkt etwas mit Xalkori zu tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn ergänzend.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Dasselbe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wollte noch einmal auf die Ganzhirnbestrahlung hinaus. Welche Belastung stellt sie für die Patienten aus der klinischen Erfahrung dar? Wir haben jetzt leider keine Lebensqualitätsdaten aus der Postprogressionszeit, aber da gibt es ja sicher auch eine ganze Menge klinische Erfahrung. Was bedeutet das, und was ist an Morbidität damit verbunden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann und dann Herr Spehn.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Da ist einmal die Akutnebenwirkung eben durch den Hirndruck, die durch Dexamethason aufgefangen wird. Vorhin wurde schon einmal kurz erwähnt: Diese Patienten erhalten über relative lange Zeit relativ hoch dosiert Steroide, mit allen Nebenwirkungen, wie teilweise eben diskutiert worden ist: Infektionen und Thromboseneigung sind Steroid-Komplikationen und keine Hirnnebenwirkungen. Das Problem, das wir heute langfristig mit der Ganzhirnbestrahlung haben, ist eine Leukenzephalopathie, die nach Jahren auftreten kann, allerdings bei diesen Patienten inzwischen mit dem Risiko, dass sie so etwas auch erleben können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (DGHO): Hier sollte nicht der Eindruck entstehen, dass alle Patienten mit Lungenkarzinom in der Situation eine Ganzschädelbestrahlung brauchen, im Gegenteil. Die Behandler versuchen heute unter Mitarbeit der Strahlentherapeuten, möglichst auch oligometastatische Krankheitssituationen mit einer Stereotaxie oder einer multiplen Stereotaxie zu behandeln oder kleinvolumige Bestrahlungen zu machen, um genau diesen Effekt der Leukenzephalopathie auf große Teile des Gehirns möglichst zu vermeiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Eigentlich ist die klinische Symptomatik geschildert worden. Es kommt eine Verlangsamung hinzu, manchmal Gangstörungen, Schwindel, eine Einschränkung, dass die Patienten manchmal auch Gehstörungen haben. Wenn dieser Hirndruck, wie es angesprochen wurde, dann initial mit einer Steroidbehandlung

angegangen wird, ist das meist nach ein bis zwei Tagen weg; es ist also gut therapierbar. Das Problem ist dann eben, das Rezidiv zu vermeiden.

Dass Patienten unmittelbar an Hirnmetastasierung sterben, ist eher nicht so häufig. Meistens sind es dann doch andere Komplikationen, die aber auch mit der Hirnmetastasierung zusammenhängen können. Angesprochen wurden eben Infekte, weil die Patienten nicht mehr richtig abhusten, weil sie immobil sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Marx, Frau Müller.

Herr Dr. Marx: Ich möchte noch einmal ein Thema ansprechen, dass wir jetzt schon ein paar Mal hatten: Können Sie allgemein noch Angaben zu den Folgetherapien zwischen den beiden Studienarmen machen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Chizari.

Frau Dr. Chizari (Roche): Es war so, dass in beiden Armen am häufigsten ein anderer ALK-Inhibitor gegeben wurde. Das waren Ceritinib, Crizotinib und eben Alectinib im Crizotinib-Arm, dann gefolgt von Pemetrexed und Carboplatin/Cisplatin. Das waren die häufigsten Folgetherapeutika.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Marx? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Noch einmal die Frage zu den Folgetherapien. Könnten Sie das noch nachliefern, was Sie eben genannt haben?

Außerdem habe ich noch eine Frage zu dem, was ich vorhin gefragt habe, weil mir, ehrlich gesagt, bisher noch nicht schlüssig erscheint, warum Sie zensiert haben, wenn nicht ZNS-Filialen als erstes Event aufgetreten sind. Der Endpunkt war ja Zeit bis zur Entwicklung von ZNS-Metastasen, und die Patienten, die anderswo eine Metastasierung haben, sind ja noch unter Risiko dafür, eine ZNS-Metastasierung zu entwickeln. Vielleicht könnten Sie das noch einmal erklären und eventuell auch noch etwas dazu sagen, wie viele Patienten es sind, die sozusagen eine andere Lokalisation als erstes Event hatten, die Sie deshalb zensiert hatten.

Zudem wiederhole ich noch einmal die Frage: Könnten Sie auch Daten ohne die Zensierung nachliefern? Herr Kaiser hat ja auch ausgeführt, dass sie tatsächlich noch weiter beobachtet wurden, und das würde man ja auch erwarten. Ansonsten hätte man ja auch nicht die Overall-Survival-Ergebnisse. Das wäre also relativ gravierend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Künzel oder Herr Chlistalla?

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Zum ersten Teil des Fragenkomplexes, den Folgetherapien. Dazu liefern wir die Tabelle nach.

Zum zweiten Teil des Fragenkomplexes hinsichtlich der Zensierung bei extrazerebralem Tumorvoranschreiten: Ich versuche das jetzt nicht methodisch, sondern eher klinisch zu erklären. Die Therapie muss ja dann geändert werden. Damit beobachten wir ja nicht mehr weiter den Alectinib-Effekt oder den Crizotinib-Effekt alleine. Wenn ein Patient beispielsweise eine Lebermetastase entwickelt, aber nicht gleichzeitig eine zerebrale Metastase, dann muss für die Behandlung der neuen Metastase die Therapie eigentlich geändert werden, sodass weiterführende Analysen verzerrt wären. Ich stelle die Frage zurück. Wenn eingedenk dieser

Verzerrung diese Analysen gewollt sind, dann reichen wir sie nach. Aber wir weisen einfach darauf hin: Wir halten das nicht für absolut korrekt in der Studiendurchführung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das ist natürlich ein Problem, in gewissem Maße, vorausgesetzt, dass man sofort eine Folgetherapie anfängt, was ja scheinbar auch nicht immer der Fall war, aber das Problem mit Folgetherapie und Crossover haben wir sowieso. Vielleicht sagt das IQWiG noch etwas dazu. Aber an sich wäre das schon interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser würde es gerne sehen.

Herr Dr. Kaiser: Sie sprechen ja immer von einer Verzerrung. Ich meine, mit dem Argument können Sie Ihre Daten zum Gesamtüberleben ganz vergessen, weil Sie da natürlich auch eine Weiterbeobachtung durchführen. Aber den Patienten interessiert, ob er eine Hirnmetastase bekommen hat; den interessiert nicht, ob Sie aus methodischen Gründen das in der Studie auf die Alectinib- oder die Folgebehandlung beziehen. Vielmehr gibt es eine Behandlungsintention zu Beginn, mit Alectinib zu starten oder mit Crizotinib zu starten, und die Frage ist, ob unter dieser Behandlungsintention – primär Alectinib, primär Crizotinib – dann zum Beispiel nach ein, zwei oder drei Jahren mehr Hirnmetastasen aufgetreten sind. Nichts anderes beantwortet diese Frage, die für Patienten hochrelevant ist. Das, was Sie machen, ist eher eine verzerrende Analyse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie dürfen sich wehren, Herr Chlistalla. Also, wir wären dankbar und werden uns dann mit der gebotenen Sorgfalt und unter Berücksichtigung möglicherweise verzerrender oder nicht verzerrender Effekte die Daten anschauen, wenn Sie sie uns liefern könnten. Bitte schön.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Dann fasse ich zusammen. Wir reichen die Tabelle nach, und wir reichen die wie auch immer verzerrten Analysen nach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie reichen beides nach. – Nein, die aus Ihrer Sicht verzerrenden, die aus Herrn Kaisers Sicht die Verzerrung dann korrigierenden Daten. Aber das ist ja auch egal, nicht wahr? – Okay. Weitere Fragen? – Keine. – Herr Chlistalla, Sie dürfen noch einmal, wenn Sie möchten.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Vielen Dank dafür, hier noch einmal kurz die wesentlichen Punkte zusammenfassen zu können. Die zur Diskussion vorliegende Studie ALEX zeigt in ihrem primären Endpunkt, dass es sich bei Alectinib um eine der zVT in der Wirksamkeit überlegene Therapieoption handelt. Die Ergebnisse für einen solchen Head-to-Head-Vergleich, also einen direkten Vergleich zweier Moleküle in einer sehr ähnlichen Substanzklasse, liegen in einer außergewöhnlichen Größenordnung. In der Patientenpopulation, die zu Studienbeginn bereits eine ZNS-Metastasierung hatte, sieht man ein sehr relevantes Ansprechen unter Alectinib und eine gegenüber Crizotinib auch entsprechend überlegene Dauer des Ansprechens.

Weil die ZNS-Metastasierung in dieser Erkrankung einen klinischen Wendepunkt aus prognostischer Sicht darstellt, ist hier von besonderer Relevanz, die Beobachtung hervorzuheben, die wir erst über die letzten Jahre hinweg gemacht haben, nämlich dass

Alectinib in der Lage ist, ein Neuauftreten einer Hirnmetastasierung zu vermeiden oder im Krankheitsverlauf wesentlich nach hinten zu schieben. Wir haben über die Zahlen in dieser Studie gesprochen: Nur 6 von 88 Patienten ohne Hirnmetastase zu Studienbeginn im Alectinib-Arm haben eine solche Metastasierung entwickelt, und diesen Zahlen stehen 35 von 93 Patienten unter Crizotinib-Behandlung gegenüber.

Aus den angeführten Gründen gehen wir davon aus, dass sich hier ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten lässt. – Damit bedanke ich mich für diese Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben auch zu danken dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich bei unserer Entscheidungsfindung auszuwerten und zu berücksichtigen haben. Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12:38 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2017-B-093 Alectinib

Stand: Juni 2017

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

Alectinib

[zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms]

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“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Crizotinib: Beschluss vom 16. Juni 2016 und 16. März 2017
- Necitumumab: Beschluss vom 15. September 2016
- Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016
- Afatinib: Beschlüsse vom 05. November 2015 und 20. Oktober 2016

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alectinib L01XE36 Alecensa®	<p><u>Geplantes neues Anwendungsgebiet:</u> Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (<i>non-small cell lung cancer</i>, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.</p>
Chemotherapien:	
Carboplatin L01XA02 (generisch)	Off-Label-Indikation: Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie Behandlungsziel: palliativ
Cisplatin L01XA01 Cisplatin Teva®	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Docetaxel L01CD02 Bendocel®	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 Etopophos®	Etoposid ist in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Behandlung folgender bösartiger Neubildungen angezeigt: Palliative Therapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %).
Gemcitabin L01BC05 Gemcitabin Glenmark®	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinien-Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) indiziert. Eine Monotherapie mit Gemcitabin kann nur für ältere Patienten oder solche mit einem Leistungsstatus von 2 in Betracht gezogen werden.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (bestimmte Art des Lungenkrebses): Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten (Tochtergeschwülste bildende) Tumoren.
Mitomycin L01DC03 Mitem®	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: - Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom -
Paclitaxel L01CD01 Aritaxel®	Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin ist für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten indiziert, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind.
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane®	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Pemetrexed L01BA04 ALIMTA®	ALIMTA ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.
Vindesin L01CA03 Eldisine®	Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB oder IV).
Vinorelbin L01CA04 Navelbine®	Zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium III oder IV) bei Patienten in gutem Allgemeinzustand.
Proteinkinase-Inhibitoren:	
Afatinib L01XE13 Giotrif®	Giotrif als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Crizotinib L01XE16 Xalkori®	Xalkori wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Xalkori wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC).
Erlotinib L01XE03 Tarceva®	Tarceva ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. Beim Verschreiben dieses Arzneimittels sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden.
Gefitinib L01XE02 Iressa®	Iressa ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK.
Osimertinib L01XE35 Tagrisso®	Tagrisso ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).
Antikörper:	
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Avastin wird zusätzlich zu einer Platin-haltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet.
Necitumumab L01XC22 Portrazza®	Portrazza ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2017-B-093 Alectinib

Auftrag von: Abt. AM

bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 31.05.2017

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:.....	2
Indikation:.....	3
G-BA Beschlüsse.....	6
Cochrane Reviews.....	10
Systematische Reviews	18
Leitlinien	106
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	159
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	160
Literatur.....	162
Anlage.....	168

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation *nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Die Recherche umfasste den Zeitraum vom 01.12.2011 bis 05.12.2016, sowie eine Aktualisierung der Leitlinien/HTA Recherche. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Ergänzend dazu erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 20.04.2017 abgeschlossen.

Die Recherche ergab 1382 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 57 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC).

Abkürzungen:

ACCP	American College of Chest Physicians
ADK	adenocarcinoma
AE	Unerwünschte Ereignisse (adverse events)
Afl	aflibercept
AIOT	Italian Association of Thoracic Oncology
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AM	Arzneimittel
ANITA	<i>Adjuvant</i> Navelbine International Trialist Association
AP	pemetrexed + cisplatin
ASCI	Antigen Specific Cancer Immunotherapeutic
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
Bev	Bevacizumab
BSC	Best supportive care
CARB	Carboplatin
CBDC	carboplatin
CCT	controlled clinical trial
CDDP	cisplatin
CECOG	Central European Cooperative Oncology Group
Cet	cetuximab
CG	clinical guideline
CI	Konfidenzintervall
CIS	Cisplatin
CR	Complete response
CT	Chemotherapie
CTX	Chemoradiation
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DART	Documentation and Appraisal Review Tool
DCR	disease control rate
DGHO-Onkopedia	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGP	Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DC	Docetaxel
DOC	Docetaxel
DP	docetaxel + cisplatin
DSG	Disease Site Group
ENECCOG	Eastern cooperative oncology group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EGFR M+	EGFR-positiv (Vorliegen einer Mutation)
Enz	enzastaurin
Erl / ERL	erlotinib
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-L	Functional assessment of cancer-lung (questionnaire)
FEM	Fixed effects model

Gan	ganetespib
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEF/GFT	Gefintinib
GEM	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GN	gemcitabine + vinorelbine
GoR	Grade of Recommendation
GP	gemcitabine + cisplatin
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life)
HSP	heat shock protein
ILD	interstitial lung disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	keine Angabe
KPS	Karnofsky Performance Status scale
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LACE	Lung Adjuvant Cisplatinum Evaluation
LoE	Level of Evidence
Mat	matuzumab
mut	Mutation
M+	mutation positive (EGFR)
n	number
N.A	not available
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR	National Institute for Health Research
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
Nin	nintedanib
NNT	Number needed to treat
NP	vinorelbine + cisplatin
NR	not reported
NSCLC	non-small cell lung cancer (nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom)
OR	Odds ratio
ORR	Gesamtansprechen (overall response)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PAX	Paclitaxel
PBC	platinum-based doublet chemotherapy
PD	Progressive disease
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor
PEM	Pemetrexed
Pem	pemetrexed
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PKB	protein kinase B
PKC	protein kinase C
Pla	placebo
PLAT	Platinhaltige Chemotherapeutika
PORT	Post-operative Radiotherapie
PR	Partial response
PS	Performance status
PSA	probabilistic sensitivity analysis
Pts.	patients
QOL	Quality of life
QoL	Lebensqualität (quality of life)
QUADAS	Quality assessment tool for diagnostic studies

RCT	Randomized controlled trial
Ref.	reference
REM	Random effects model
RET	rearranged during transfection
RR	Risk ratio
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapie
SACT	systemic anticancer therapy
SD	Stable disease; oder: standard deviation
Sel	selumetinib
SR	Systematisches Review
TA	Technology Assessment
TAX	Docetaxel
TC	paclitaxel + carboplatin
TKI	Tyrosinkinsaseinhibitor
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Klassifikationssystem)
TOI	Trial outcome index
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
UFT	Tegafur/Uracil
UICC	Union for International Cancer Control
Van	vandetanib
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor
VNB	Vinorelbin
vs.	versus
w	weeks
WJTOG	Western Japan Thoracic Oncology Group
WHO	World Health Organisation
WT	Wild type

G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2017 [16].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2017 [24].</p>	<p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25.08.2016):</u> XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)</p> <p>1) nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2: Cisplatin in Kombination mit oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) - Patienten mit ECOG-Performance-Status 2: alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Studienergebnisse nach Endpunkten:</p> <p>1) nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC): Es liegen keine validen Daten vor.</p>
<p>G-BA, 2015 [15].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib</p> <p>siehe auch: IQWiG, 2015 [22].</p>	<p>GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.</p>

	<p>1) <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gefitinib oder Erlotinib <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed:</p> <p>a) <u>Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19:</u> Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>b) <u>Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) <u>Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>2) <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gefitinib oder Erlotinib <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - alternativ zu den unter 1) angegebenen platinbasierten Kombinationsbehandlungen: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>(...)</p>
<p>G-BA, 2016 [13]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet)</p> <p>siehe auch: IQWiG, 2016 [23].</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23.11.2015): XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische- Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (<i>non small cell lung cancer</i>, NSCLC).</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel- Richtlinie) <p>Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine

	<p>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed:</p> <p>Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>
<p>G-BA, 2016 [14].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Februar 2016):</p> <p>TAGRISSO ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fort geschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).</p> <p>2) <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation:</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Gefitinib <i>oder</i> Erlotinib <i>oder</i> Afatinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen) <i>oder</i> Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</i> - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) <p>Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [12].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Teil A Ziffer III. Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie, Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers</p>	<p>Teil A: Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind:</p> <p>[...] Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie</p> <p>1. Hinweise zur Anwendung von Carboplatin gemäß § 30 Abs. 1</p> <p>a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCL) - Kombinationstherapie</p> <p>b) Behandlungsziel: palliativ</p> <p>c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCL) -Kombinationstherapie zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin - Docetaxel

	<ul style="list-style-type: none"> - Erlotinib - Etoposid - Gemcitabin – Ifosfamid - Mitomycin - Paclitaxel - Pemetrexed – Vindesin - Vinorelbin <p>d) Spezielle Patientengruppe: Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz)</p> <p>e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, für die zugelassene Behandlungen in Frage kommen - Monotherapie [...]
<p>G-BA, 2016 [17].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nectinumab</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. Februar 2016): Portrazza ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) unter Beachtung des Zulassungsstatus.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

Cochrane Reviews

<p>De Castris TB et al., 2013 [8]. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy and safety of carboplatin-based chemotherapy when compared with cisplatin-based chemotherapy, both in combination with a third-generation drug, in people with advanced NSCLC. To compare quality of life in people with advanced NSCLC receiving chemotherapy with cisplatin and carboplatin combined with a third-generation drug.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>people with advanced NSCLC</p> <p>Interventionen und Komparatoren:</p> <p>regimens with cisplatin or carboplatin in combination with a third-generation drug (i.e. docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine or irinotecan)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin plus gemcitabine versus carboplatin plus gemcitabine. • Cisplatin plus docetaxel versus carboplatin plus docetaxel. • Cisplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus paclitaxel. • Cisplatin plus vinorelbine versus carboplatin plus vinorelbine. • Cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus irinotecan. <p>We included trials comparing these compounds for any number of cycles or treatment schedules.</p> <p>Endpunkte:</p> <p><u>Primär:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall survival • One-year survival rate • QoL • Drug toxicities (according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria v2.0) <p><u>Sekundär:</u></p> <p>Objective response rate, classified according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (Eisenhauer 2009).</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>1966 bis 03/2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <p>10 (5017), nur RCTs</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>Cochrane risk of bias' tool</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p>

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cai 2002	+	?	?	+	?	-
Chen 2006	+	+	?	+	+	-
Ferry 2011	+	+	?	-	+	-
Fossella 2003	+	+	?	+	+	+
Mazzanti 2003	+	+	?	-	+	-
Rosell 2002	+	+	?	+	+	-
Schiller 2002	+	+	?	-	+	+
Sweeney 2001	+	+	?	+	+	-
Yan 2001	+	?	?	+	+	-
Zatloukal 2003	+	+	?	+	+	+

OS: There was no difference between carboplatin based and cisplatin-based chemotherapy in overall survival (hazard ratio (HR) 1.00; 95% confidence interval (CI) 0.51 to 1.97, $I^2 = 0\%$) and one-year survival rate (risk ratio (RR) 0.98; 95% CI 0.88 to 1.09, $I^2 = 24\%$).

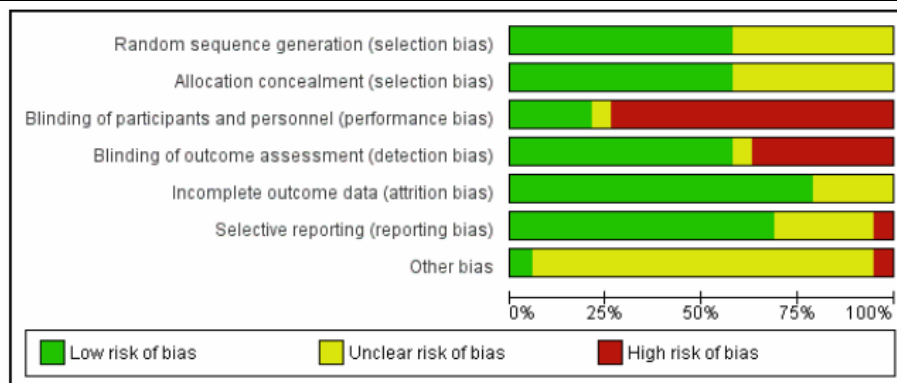
ORR: Cisplatin had higher response rates when we performed an overall analysis (RR 0.88; 95% CI 0.79 to 0.99, $I^2 = 3\%$), but trials using paclitaxel or gemcitabine plus a platin in both arms had equivalent response rates (paclitaxel: RR 0.89; 95% CI 0.74 to 1.07, $I^2 = 0\%$; gemcitabine: RR 0.92; 95% CI 0.73 to 1.16, $I^2 = 34\%$).

Adverse events: Cisplatin caused more nausea or vomiting, or both (RR 0.46; 95% CI 0.32 to 0.67, $I^2 = 53\%$) and carboplatin caused more thrombocytopenia (RR 2.00; 95% CI 1.37 to 2.91, $I^2 = 21\%$) and neurotoxicity (RR 1.55; 95% CI 1.06 to 2.27, $I^2 = 0\%$). There was no difference in the incidence of grade III/IV anaemia (RR 1.06; 95% CI 0.79 to 1.43, $I^2 = 20\%$), neutropenia (RR 0.96; 95% CI 0.85 to 1.08, $I^2 = 49\%$), alopecia (RR 1.11; 95% CI 0.73 to 1.68, $I^2 = 0\%$) or renal toxicity (RR 0.52; 95% CI 0.19 to 1.45, $I^2 = 3\%$).

QoL: Two trials performed a quality of life analysis; however, they used different methods of measurement so we could not perform a meta-analysis.

4. **Fazit der Autoren:** The initial treatment of people with advanced NSCLC is palliative, and carboplatin can be a treatment option. It has a similar effect on

	<p>survival but a different toxicity profile when compared with cisplatin. Therefore, the choice of the platin compound should take into account the expected toxicity profile and the person's comorbidities. In addition, when used with either paclitaxel or gemcitabine, the drugs had an equivalent response rate.</p>
<p>Greenhalgh et al. 2016 [18].</p> <p>First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR)mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the clinical effectiveness of single -agent or combination EGFR therapies used in the first-line treatment of people with locally advanced or metastatic EGFR M+ NSCLC compared with other cytotoxic chemotherapy (CTX) agents used alone or in combination, or best supportive care (BSC).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Chemotherapy-naive patients with locally advanced or metastatic (stage IIIB or IV) EGFR M+ NSCLC unsuitable for treatment with curative intent with surgery or radical radiotherapy. We included studies that included or excluded exon 20 T790 in the review.</p> <p>Intervention / Komparator: EGFRM+ targeted agents, alone or in combination with cytotoxic agents, compared with cytotoxic agents used alone or in combination or BSC.</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary outcomes: Overall survival • Secondary outcomes: Progression-free survival, Tumour response, Toxicity and adverse effects of treatment, Quality of life (e.g. Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung (FACT-L) and Trial Outcome Index (TOI)), Symptom palliation <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): We searched the following electronic databases for relevant published literature up to 1 June 2015.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 trials met the inclusion criteria. Seven of these exclusively recruited people with EGFR M+ NSCLC; the remainder recruited a mixed population and reported results for people with EGFR M+ NSCLC as subgroup analyses. The number of participants with EGFR M+ tumours totalled 2317, of whom 1700 were of Asian origin.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Mittels Cochrane risk of bias tool/GRADE</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Qualität der Studien: The quality of evidence was high for the comparisons of erlotinib and gefitinib with cytotoxic chemotherapy and for the comparison of afatinib with cytotoxic chemotherapy.</p>



OS: Only one small (N = 97) trial reported a statistically significant OS gain (for participants treated with erlotinib plus cytotoxic chemotherapy versus cytotoxic chemotherapy alone) (FASTACT 2). None of the remaining 18 included trials demonstrated any OS benefit of targeted therapy compared with cytotoxic chemotherapy.

→ *Hinweise aus dem Review:* It is important to note that the majority of the included trials of anti-EGFR monotherapy allowed participants to switch treatments on disease progression, which will have a confounding effect on any OS analysis.

PFS:

- A pooled analysis of four trials of erlotinib demonstrated a statistically significant benefit compared with cytotoxic chemotherapy (HR 0.30, 95% CI 0.24 to 0.38; 595 participants) (Studien: ENSURE; EURTAC; OPTIMAL; TORCH).
 - Of the non-pooled trials, for erlotinib versus cytotoxic chemotherapy, CHEN reported a non-significant PFS effect of erlotinib (n = 24), and FASTACT 2 (n = 97) reported a significant PFS benefit for erlotinib (HR 0.25, 95% CI 0.16 to 0.39).
 - The pooled analysis of gefitinib trials IPASS and NEJSG (N = 491) demonstrated a significant benefit of gefitinib compared with paclitaxel with carboplatin (HR 0.39, 95% CI 0.32 to 0.48).
 - A single trial, WJTOG3405, also demonstrated a significant difference in PFS favouring gefitinib (HR 0.49, 95% CI 0.34 to 0.71).
 - One other trial, First-SIGNAL, demonstrated no statistically significant benefit of gefitinib compared with gemcitabine plus cisplatin (n = 42).
 - The remaining two trials that featured gefitinib, INTACT 1 and INTACT 2, reported no difference between a regimen of gefitinib plus cytotoxic chemotherapy compared with cytotoxic chemotherapy plus placebo (n = 32).
- *Hinweis dem Review:* Heterogeneity was high in the pooled analyses of both erlotinib and gefitinib. Five trials showed a significant improvement in PFS for the tyrosinekinase inhibitor (TKI) in tumours harbouring the Del19 mutation compared to chemotherapy (EURTAC; IPASS; LUX-Lung 3; NEJSG; OPTIMAL). We have not performed meta-analysis of this mutation site-specific data.

Tumor response:

- A pooled analysis of 4 trials of erlotinib including 387 participants favoured treatment with erlotinib (RR 2.57, 95% CI 1.97 to 3.34) (EURTAC; GTOWG; OPTIMAL; TORCH).
- One trial of erlotinib plus cytotoxic chemotherapy (n = 97) also favoured treatment with erlotinib (FASTACT 2), whilst one other small trial of erlotinib versus cytotoxic chemotherapy reported no benefit of erlotinib (n =24) (CHEN).
- For gefitinib, all 7 trials demonstrated a statistically significant benefit for gefitinib compared to cytotoxic chemotherapy. A pooled analysis of 4 trials including 648 participants yielded a RR of 1.87 (95% CI 1.60 to 2.19) (First-SIGNAL; IPASS; NEJSG; WJTOG3405).
- Both afatinib trials (n = 709) reported a statistically significant benefit of afatinib compared with cytotoxic chemotherapy (LUX-Lung 3; LUX-Lung 6); the pooled analysis yielded a RR of 2.71 (95% CI 2.12 to 3.46).

→ *Hinweis aus dem Review:* As for the PFS analyses, heterogeneity was high for the erlotinib and gefitinib pooled comparisons and low for the two afatinib trials. No benefit for cetuximab was reported for either trial (BMSO99; FLEX).

Adverse events: Commonly reported grade 3/4 adverse events for afatinib, erlotinib, and gefitinib monotherapy were rash and diarrhoea. Myelosuppression was consistently worse in the chemotherapy arms, fatigue and anorexia were also associated with some chemotherapies.

Table 1. Adverse events - most commonly occurring grade 3 & 4

Study	Definition of AE	Population	Top AE (listed according to intervention)	Second top AE (listed according to intervention)	Third top AE (listed according to intervention)	Top 3 AEs (listed according to comparator)
Afatinib trials						
LUX-Lung 3	Grade \geq 3 CTC (V3) AEs that were reported in > 10% of participants in either group and if there was a \geq 10% difference between the groups	EGFR M+ only	Rash/acne: 16.2% (AFA) vs 0% (cytotoxic chemotherapy)	Diarrhoea: 14.4% (AFA) vs 0% (cytotoxic chemotherapy)	Paronychia: 11.4% (AFA) vs 0% (cytotoxic chemotherapy)	Neutropenia: 18% vs 0.4% Fatigue: 12.6% vs 1.3% Leukopenia: 8.1% vs 0.4%
LUX-Lung 6	CTC (V3) Events are included if reported for \geq 1% of participants in any	EGFR M+ only	Rash/acne: 14.6% (AFA) vs 0% (cytotoxic chemotherapy)	Diarrhoea: 5.4% (AFA) vs 0% (cytotoxic chemotherapy)	Stomatitis/mucositis: 5.4% (AFA) vs 0% (cytotoxic chemotherapy)	Neutropenia: 26.5% vs 0.4% Vomiting: 19.4% vs 0.8% Leukopenia: 15.

	treatment group					1% vs 0.4%
Erlotinib trials						
CHEN	Incidence rate >= 10%	Unselected population	Rash: 64.9% (ERL) vs NR (cytotoxic chemotherapy)	Diarrhoea: 29.8% (ERL) vs NR (cytotoxic chemotherapy)	Mouth ulceration: 14% (ERL) vs NR (cytotoxic chemotherapy)	Anorexia: 26.3% vs NR Diarrhoea: 12.3% vs NR Vomiting: 10.5% vs NR
ENSURE	Grade ≥ 3 ≥ 5% in either arm	EGFR M+ only	Rash: 6.4% (ERL) vs 1% (cytotoxic chemotherapy)	Neutropenia, leukopenia, anaemia: All 0.9% (ERL) vs 25%, 14.4%, 12.5% respectively (cytotoxic chemotherapy)	-	Neutropenia: 25% vs 0.9% Leukopenia: 14.4% vs 0.9% Anaemia: 12.5% vs 0.9%
EURTAC	Grade 3/4 CTC (V3) Common AEs	EGFR M+ only	Rash: 13% (ERL) vs 0% (cytotoxic chemotherapy)	Fatigue: 6% (ERL) vs 20% (cytotoxic chemotherapy)	Diarrhoea: 5% (ERL) vs 0% (cytotoxic chemotherapy)	Neutropenia: 22% vs 0% Fatigue: 20% vs 6% Thrombocytopenia: 14% vs 0%
FASTACT 2	Grade 3/4 CTC (V3) Most commonly reported	Unselected population	Neutropenia: 29% (ERL) vs 25% (cytotoxic chemotherapy)	Thrombocytopenia: 14% (ERL) vs 14% (cytotoxic chemotherapy)	Anaemia: 11% (ERL) vs 9% (cytotoxic chemotherapy)	Neutropenia: 25% vs 29% Thrombocytopenia: 14% vs 14% Anaemia: 9% vs 11%
GTOWG	Grade 3/4	Unselected population	Rash: 12% (ERL) vs 0% (cytotoxic chemotherapy)	Diarrhoea: 6% (ERL) vs 2% (cytotoxic chemotherapy)	Constitutional symptoms: 3% (ERL) vs 5% (cytotoxic chemotherapy)	Neutropenia: 36% vs 0% Leukocytes: 33% vs 0% Haemoglobin: 11% vs 0.7%
OPTIMAL	Grade 3/4 CTC (V3) AEs occurred in 3% or more in either treatment group	EGFR M+ only	Increased ALT: 4% (ERL) vs 1% (cytotoxic chemotherapy)	Skin rash: 2% (ERL) vs 0% (cytotoxic chemotherapy)	Diarrhoea: 1% (ERL) vs 0% (cytotoxic chemotherapy)	Neutropenia: 42% vs 0% Thrombocytopenia: 40% vs 0%

						Anaemia: 13% vs 0%
TOPICAL	CTC (V3) Specific AEs grade 3 or 4	Unselected population	Dyspnoea: 59% (ERL) vs 64% (PLA)	Fatigue: 23% (ERL) vs 23% (PLA)	Diarrhoea: 8% (ERL) vs 1% (cytotoxic chemotherapy)	Dyspnoea: 64% vs 59% Fatigue: 23% vs 23% Anorexia: 5% vs 5%
TORCH	Worst toxicity experienced with first-line treatment alone	Unselected population	Skin rash: 11% (ERL) vs 0% (cytotoxic chemotherapy)	Pulmonary toxicity: 9% (ERL) vs 6% (cytotoxic chemotherapy)	Fatigue: 8% (ERL) vs 12% (cytotoxic chemotherapy)	Neutropenia: 21% vs 0% Thrombocytopenia: 12% vs 0% Fatigue: 12% vs 8%
Gefitinib trials						
First-SIGNAL	Grade 3 or 4 CTC (V3)	Unselected population	Rash: 29.3% (GEF) vs 2% (cytotoxic chemotherapy)	Anorexia: 13.8% (GEF) vs 57.3% (cytotoxic chemotherapy)	AST: 11.3% (GEF) vs 2% (cytotoxic chemotherapy)	Anorexia: 57.3% vs 13.9% Neutropenia: 54% vs 1.9% Fatigue: 45.3% vs 10.1%
INTACT 1	Grade 3/4 CTC Commonly occurring AEs	Unselected population	Thrombocytopenia*: 5.8% (GEF + cytotoxic chemotherapy) vs 5.6% (cytotoxic chemotherapy)	Rash: 3.6% (GEF + cytotoxic chemotherapy) vs 1.1% (cytotoxic chemotherapy)	Diarrhoea: 3.6% (GEF + cytotoxic chemotherapy) vs 2.3% (cytotoxic chemotherapy)	Thrombocytopenia*: 5.6% vs 5.8% Leukopenia: 2.5% vs 3.3% Diarrhoea: 2.3% vs 3.6%
INTACT 2	Grade 3/4 CTC (V2) Common drug-related AEs	Unselected population	Diarrhoea: 9.9% (GEF + cytotoxic chemotherapy) vs 2.9% (cytotoxic chemotherapy)	Neutropenia: 6.7% (GEF + cytotoxic chemotherapy) vs 5.9% (cytotoxic chemotherapy)	Rash: 3.2% (GEF + cytotoxic chemotherapy) vs 1.5% (cytotoxic chemotherapy)	Neutropenia: 5.9% vs 6.7% Diarrhoea: 2.9% vs 9.9% Vomiting: 2.3% vs 2%
IPASS	Grade 3, 4, or 5 CTC (V3) At least 10% of participants in either treatment group and at least a 5% difference between arms	Unselected population	Diarrhoea: 3.8% (GEF) vs 1.4% (cytotoxic chemotherapy)	Any neutropenia: 3.7% (GEF) vs 67.1% (cytotoxic chemotherapy)	Rash: 3.1% (GEF) vs 0.8% (cytotoxic chemotherapy)	Any neutropenia: 67.1% vs 3.7% Leukopenia: 35% vs 1.5% Anaemia: 10.6% vs 2.2%

NEJSG	Grade >= 3 CTC (V3) At least 10% of participants in either treatment group and at least a 5% difference between arms	EGFR M+ only	ATE: 26.3% (GEF) vs 0.9% (cytotoxic chemotherapy)	Rash: 5.3% (GEF) vs 2.7% (cytotoxic chemotherapy)	Appetite loss: 5.3% (GEF) vs 6.2% (cytotoxic chemotherapy)	Neutropenia: 65.5% vs 0.9% Arthralgia: 7.1% vs 0.9% Neuropathy: 6.2% vs 0% Appetite loss: 6.2% vs 5.3%
WJTOG3405	Grade >= 3 CTC (V3) AEs occurred in 10% of either of the treatment groups	EGFR M+ only	ALT/AST: 27.5% (GEF) vs 2.3% (cytotoxic chemotherapy)	Rash: 2.3% (GEF) vs 0% (cytotoxic chemotherapy)	Fatigue: 2.3% (GEF) vs 2.3% (cytotoxic chemotherapy)	Neutropenia: 84% vs 0% Leucocytopenia: 50% vs 0% Anaemia: 17% vs 0%
Yu 2014	Grade 3+ Participants with at least 1 AE	Unselected population	Rash: 16% (GEF + cytotoxic chemotherapy) vs 0% (cytotoxic chemotherapy)	Vomiting: 10% (GEF) vs 8% (cytotoxic chemotherapy)	Neutropenia: 10% (GEF) vs 12% (cytotoxic chemotherapy)	Neutropenia: 12% vs 10% Nausea: 8% vs 5% Vomiting: 8% vs 10%
Cetuximab trials						
BMSO99	Grade 3/4 CTC (V3) Most frequent and relevant grade 3/4 AEs	Unselected population	Neutropenia: 62.5% (CET + cytotoxic chemotherapy) vs 56% (cytotoxic chemotherapy)	Leukopenia: 43.8% (CET + cytotoxic chemotherapy) vs 30.7% (cytotoxic chemotherapy)	Fatigue: 15.1% (CET + cytotoxic chemotherapy) vs 12.2% (cytotoxic chemotherapy)	Same AEs as intervention
FLEX	Grade 3/4 CTC (V2) AEs that were reported in > 5% of participants (G3/G4) or > 1% (G4) or AEs of special interest in either group	EGFR M+ expressing	Neutropenia: 53% (CET + cytotoxic chemotherapy) vs 51% (cytotoxic chemotherapy)	Leukopenia: 25% (CET + cytotoxic chemotherapy) vs 19% (cytotoxic chemotherapy)	Febrile neutropenia: 22% (CET + cytotoxic chemotherapy) vs 15% (cytotoxic chemotherapy)	Neutropenia: 52% (cytotoxic chemotherapy) vs 52% (CET + cytotoxic chemotherapy) Leukopenia: 19% (cytotoxic chemotherapy) vs 25% (CET vs cytotoxic chemotherapy) Anaemia: 16%
						(cytotoxic chemotherapy) vs 1% (CET + cytotoxic chemotherapy)

→ *Hinweis aus dem Review:* However, it was difficult to accurately characterise and compare AEs across trials due to the different methods of reporting (definitions used and styles of reporting). This is particularly relevant to the rare but serious AE of interstitial lung disease.

QoL → *Hinweis FBMed:* Es wurden keine gepoolten Analysen durchgeführt!

Six trials reported on quality of life and symptom improvement using different methodologies. For each of erlotinib, gefitinib, and afatinib, 2 trials showed improvement in one or more indices for the tyrosine-kinase inhibitor (TKI) compared to chemotherapy.

- Two trials reported on the quality of life (QoL) of EGFRM+ participants

	<p>(OPTIMAL; TORCH). One trial used the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) to measure QoL, but compliance was so poor that the authors regarded the analysis as inconclusive (EURTAC). QoL was measured but not reported in the trial reports in GTOWG, and was not available for the EGFR M+ subgroup in three trials (CHEN; FASTACT 2; TOPICAL).</p> <ul style="list-style-type: none"> • TORCH used the the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire- Core 30 (QLQ-C30) and the lung cancer-specific module (EORTC QLQ-LC13) to evaluate QoL. The number of participants improved/stable/worse was reported for selected and unselected participants receiving erlotinib and chemotherapy. Improvement in terms of global QoL and physical functioning was particularly evident in the small numbers of EGFR M+ participants (n = 36/39 available for analysis) for erlotinib compared to cytotoxic chemotherapy. • OPTIMAL used the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L), LCSS, and Trial Outcome Index (TOI) to assess QoL. The odds ratios (ORs) (with covariates EGFR mutation type, smoking history, and histological type) were in favour of erlotinib and were 6.69 (95%CI 3.01 to 14.85; P = 0.0001), 7.54 (95% CI 3.38 to 16.85; P = 0.0001), and 8.07 (95% CI 3.57 to 18.26; P = 0.0001), respectively. • In the ENSURE trial, deterioration in TOI was 11.4 months for erlotinib compared to 4.2 months for chemotherapy (HR 0.51, 95% CI 0.34 to 0.76; P = 0.0006), and time to deterioration in QoL was 8.2 months for erlotinib compared to 2.8 months for chemotherapy (HR 0.64, 95% CI 0.44 to 0.93; P = 0.0168). <p>Symptom Palliation: → <i>Hinweis FBMed: Es wurden keine gepoolten Analysen durchgeführt!</i></p> <p>All three TKIs showed symptom palliation of cough, pain, and dyspnoea, although the methodology used was not standardised.</p>
	<p>4. Fazit der Autoren: Erlotinib, gefitinib, and afatinib are all active agents in EGFRM+NSCLC patients, and demonstrate an increased tumour response rate and prolonged progression-free survival compared to cytotoxic chemotherapy. We also found a beneficial effect of the TKI compared to cytotoxic chemotherapy. However, we found no increase in overall survival for the TKI when compared with standard chemotherapy. Cytotoxic chemotherapy is less effective in EGFRM+NSCLC than erlotinib, gefitinib, or afatinib and is associated with greater toxicity. There were no data supporting the use of monoclonal antibody therapy.</p>

Systematische Reviews

<p>Haspinger ER et al., 2015 [20].</p>	<p>1. Fragestellung Three EGFR tyrosine kinase inhibitors have been compared to standard</p>
---	--

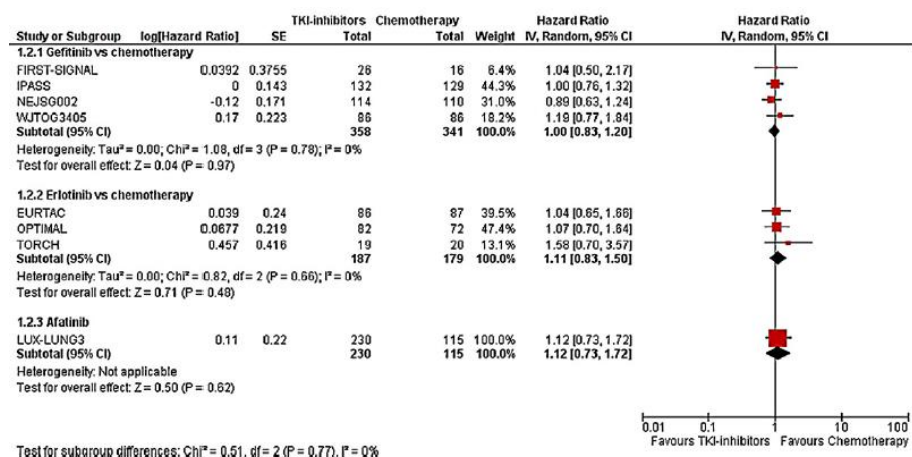
<p>Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs?</p> <p>Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations</p>	<p>chemotherapy as up-front treatment in patients with advanced EGFR-positive NSCLC. We performed a systematic review and meta-analysis using indirect comparisons to estimate the risk/benefit associated with each drug.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients of any age and race, with histologically proven NSCLC harboring an activating EGFR-mutation</p> <p>Intervention/Komparator: First line EGFR-TKI compared with standard chemotherapy (platinum-based doublet, at any dosage or number of cycles), generally considered of similar clinical efficacy</p> <p>Endpunkte: Primary: PFS; Secondary: PFS in exon 19 deletion, PFS in L858R mutation, OS, ORR (complete and/or partial and/or stable assessed using RECIST criteria) and treatment related toxic events assessed with the NCI CT Criteria</p> <p>Suchzeitraum: PubMed, Cancer-Lit, Embase-databases and Cochrane-Library were searched for RCTs up to June 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 RCTs which involved globally 1774 EGFR-mutated patients</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool</p>																																																																																
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Qualität der Studien:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>WJTOG3405</th> <th>TORCH</th> <th>OPTIMAL</th> <th>NEJSG002</th> <th>LUK-LUNG8</th> <th>LUK-LUNG3</th> <th>IPASS</th> <th>FIRST-SIGNAL</th> <th>EURTAC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Random sequence generation (selection bias)</td> <td>Green</td> <td>Green</td> <td>Green</td> <td>Yellow</td> <td>Green</td> <td>Yellow</td> <td>Green</td> <td>Yellow</td> <td>Green</td> </tr> <tr> <td>Allocation concealment (selection bias)</td> <td>Green</td> <td>Green</td> <td>Green</td> <td>Yellow</td> <td>Green</td> <td>Yellow</td> <td>Green</td> <td>Yellow</td> <td>Green</td> </tr> <tr> <td>Blinding of participants and personnel (performance bias)</td> <td>Yellow</td> <td>Yellow</td> <td>Red</td> <td>Green</td> <td>Green</td> <td>Green</td> <td>Yellow</td> <td>Green</td> <td>Green</td> </tr> <tr> <td>Blinding of outcome assessment (detection bias)</td> <td>Yellow</td> <td>Yellow</td> <td>Red</td> <td>Green</td> <td>Green</td> <td>Green</td> <td>Yellow</td> <td>Green</td> <td>Green</td> </tr> <tr> <td>Incomplete outcome data (attrition bias)</td> <td>Green</td> <td>Yellow</td> <td>Green</td> <td>Green</td> <td>Green</td> <td>Green</td> <td>Green</td> <td>Green</td> <td>Yellow</td> </tr> <tr> <td>Selective reporting (reporting bias)</td> <td>Yellow</td> <td>Green</td> <td>Green</td> <td>Green</td> <td>Green</td> <td>Green</td> <td>Green</td> <td>Green</td> <td>Green</td> </tr> <tr> <td>Other bias</td> <td>Green</td> <td>Red</td> <td>Green</td> <td>Red</td> <td>Green</td> <td>Red</td> <td>Red</td> <td>Green</td> <td>Red</td> </tr> </tbody> </table> <p>Study characteristics</p>	Study	WJTOG3405	TORCH	OPTIMAL	NEJSG002	LUK-LUNG8	LUK-LUNG3	IPASS	FIRST-SIGNAL	EURTAC	Random sequence generation (selection bias)	Green	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Allocation concealment (selection bias)	Green	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Yellow	Yellow	Red	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Yellow	Yellow	Red	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Incomplete outcome data (attrition bias)	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Selective reporting (reporting bias)	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Other bias	Green	Red	Green	Red	Green	Red	Red	Green	Red
Study	WJTOG3405	TORCH	OPTIMAL	NEJSG002	LUK-LUNG8	LUK-LUNG3	IPASS	FIRST-SIGNAL	EURTAC																																																																								
Random sequence generation (selection bias)	Green	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Yellow	Green																																																																								
Allocation concealment (selection bias)	Green	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Yellow	Green																																																																								
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Yellow	Yellow	Red	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green																																																																								
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Yellow	Yellow	Red	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green																																																																								
Incomplete outcome data (attrition bias)	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow																																																																								
Selective reporting (reporting bias)	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green																																																																								
Other bias	Green	Red	Green	Red	Green	Red	Red	Green	Red																																																																								

Trial	Primary end-point	TKI	Chemotherapy	Patients (TKI/CT)	EGFR + patients (%)	Asiatic patients (%)	Crossover (%) ^a
IPASS Mok, 2009	Progression-free survival	Gefitinib	Carboplatin + paclitaxel	1,217 (609/608)	21.4	99.8	39.5
WJTOG3405 Mitsudomi, 2010	Progression-free survival	Gefitinib	Cisplatin + paclitaxel	177 (88/89)	100	100	59.3
NEJ002 Maemondo, 2010	Progression-free survival	Gefitinib	Carboplatin + paclitaxel	228 (114/114)	100	100	94.6
First-SIGNAL Han, 2012	Overall survival	Gefitinib	Cisplatin + gemcitabine	309 (159/150)	13.6	100	75.0
TORCH Gridelli, 2012	Overall survival	Erlotinib	Cisplatin + gemcitabine	760 (380/380)	5.1	0	60.9
OPTIMAL Zhou, 2011	Progression-free survival	Erlotinib	Carboplatin + gemcitabine	154 (82/72)	100	100	NA
EURTAC Rosell, 2011	Progression-free survival	Erlotinib	Cisplatin/carboplatin + docetaxel/gemcitabine	173 (86/87)	100	0	76.0
LUX-Lung 3 Sequist, 2012	Progression-free survival	Afatinib	Cisplatin + pemetrexed	345 (230/115)	100	100	75.0
LUX-Lung 6 Wu, 2013	Progression-free survival	Afatinib	Cisplatin + gemcitabine	364 (242/122)	100	100	56.0

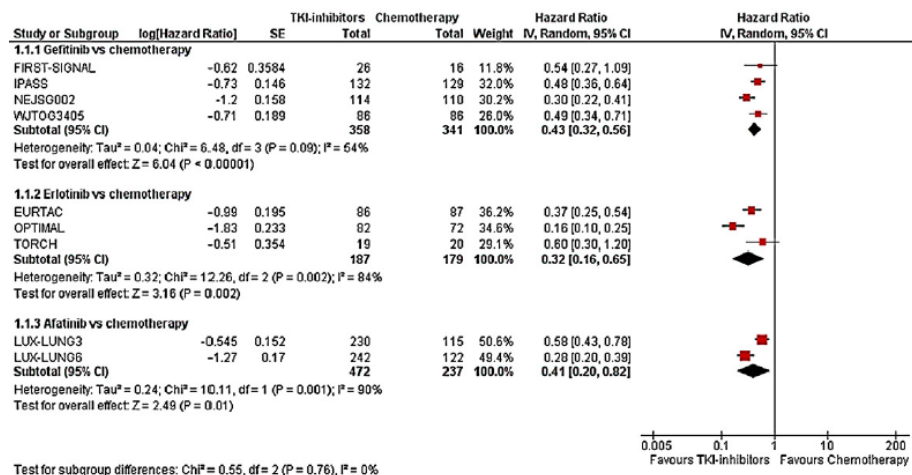
^a Patients who have been treated with crossover from chemotherapy to TKI in second-line.

Direct comparisons

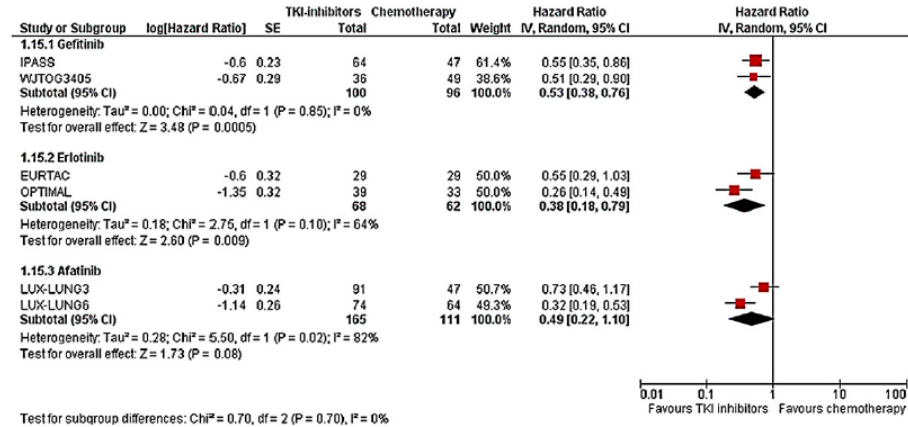
Overall survival



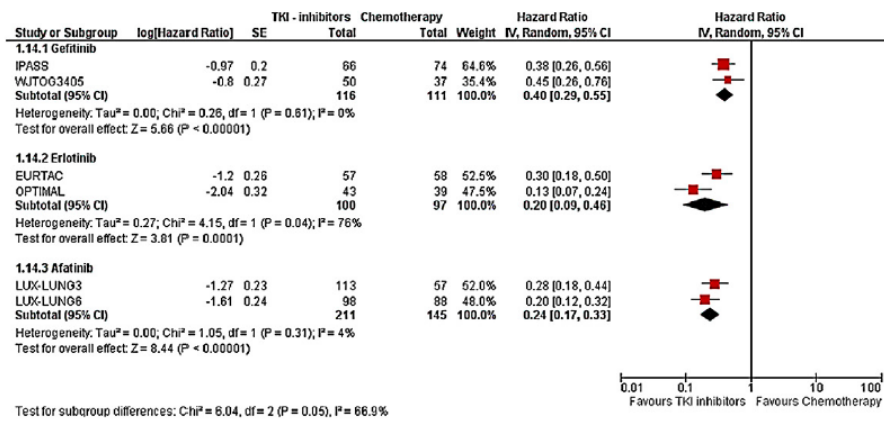
Progressions-free survival



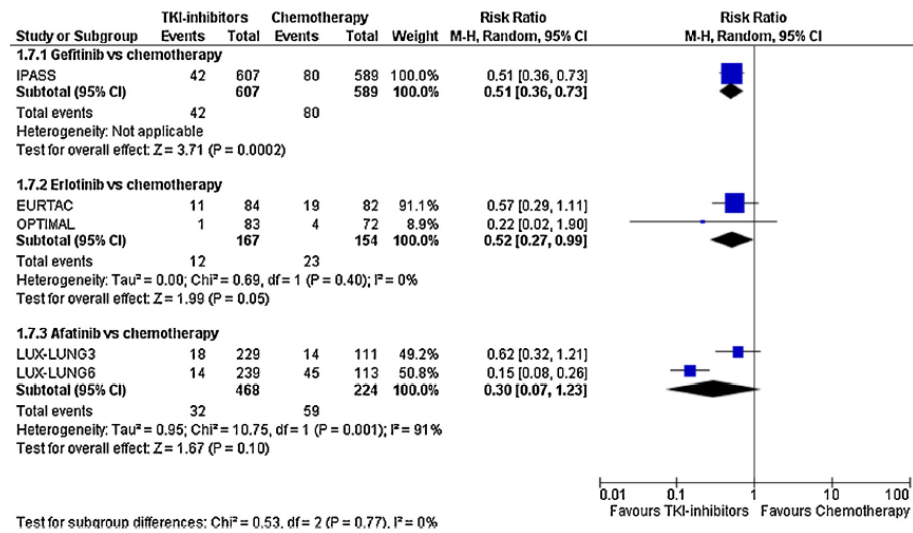
Exon 21



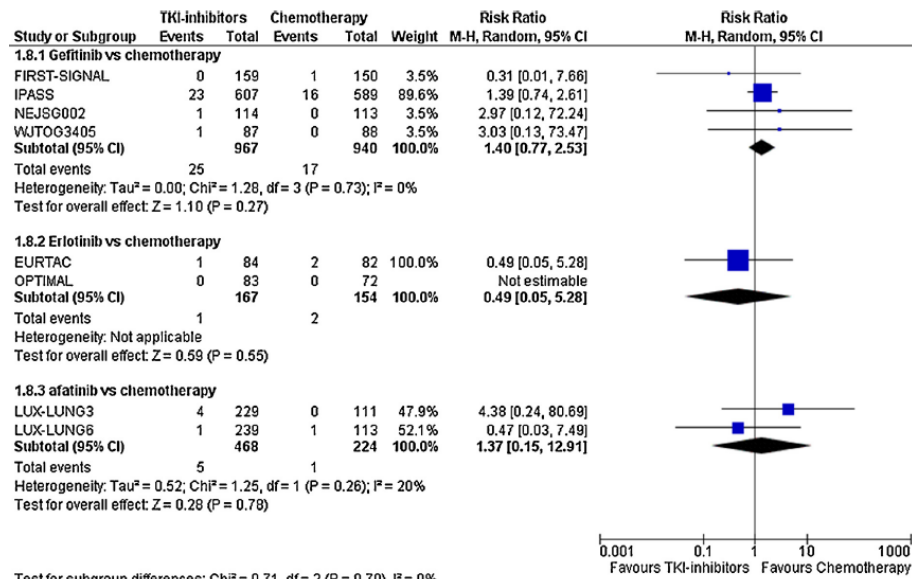
Exon 19



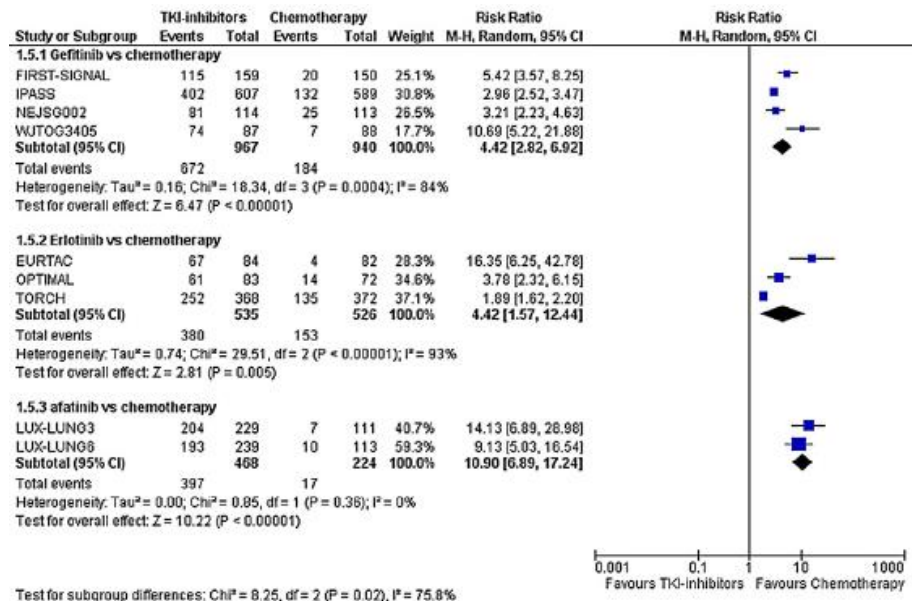
Treatment discontinuation



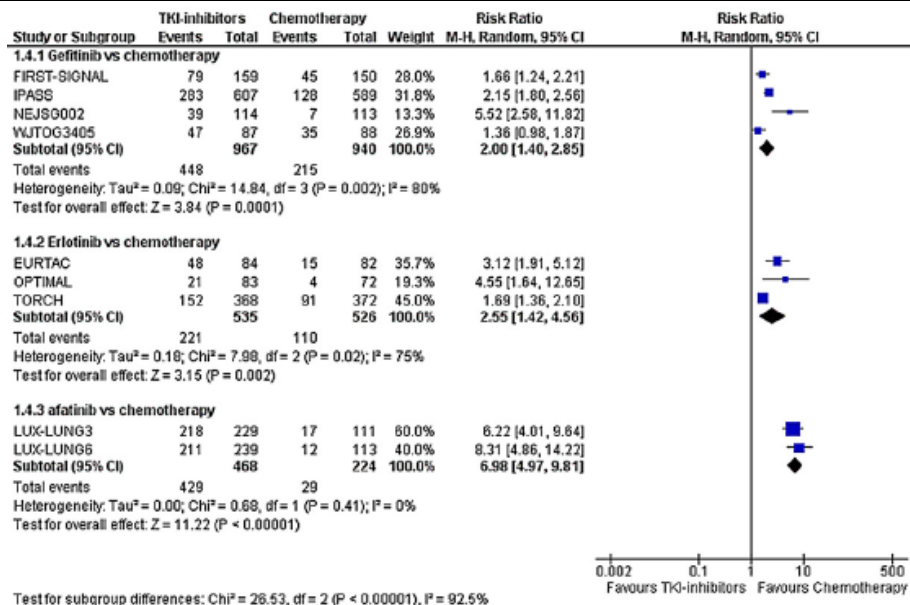
Treatment-related deaths



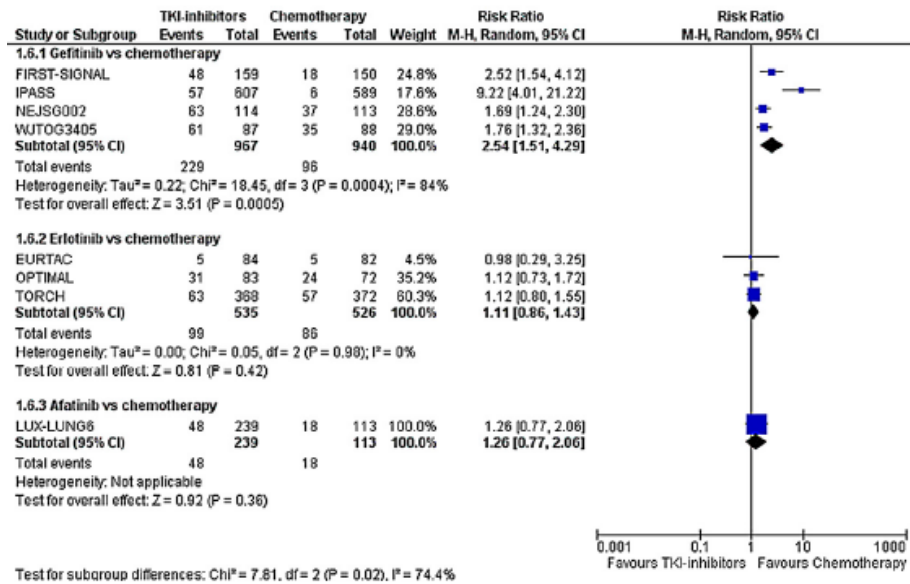
Skin toxicity



Diarrhea

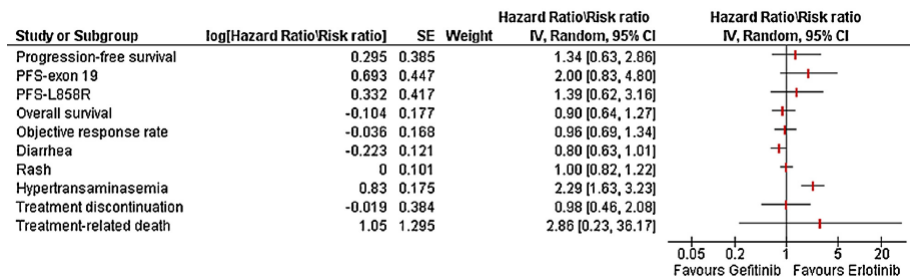


Hypertransaminasemia

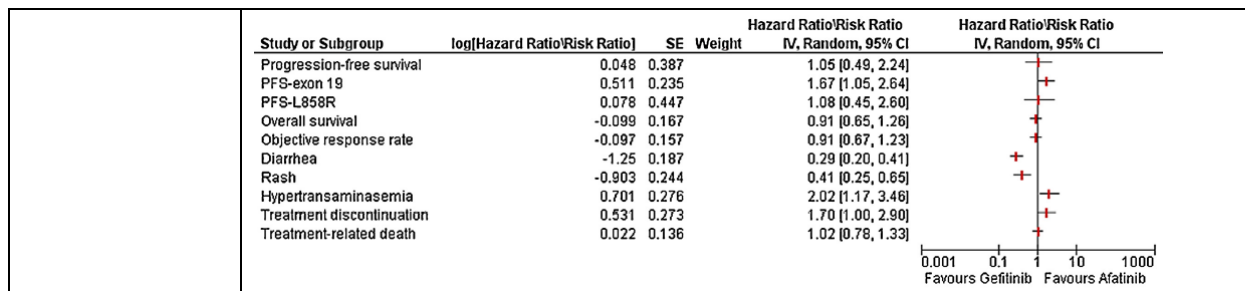


Indirect comparisons

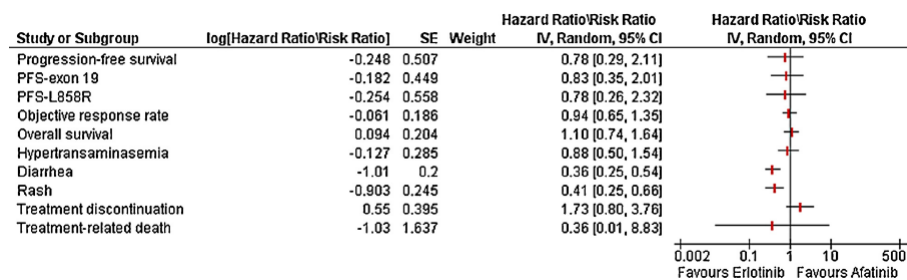
gefitinib versus erlotinib



gefitinib versus afatinib



erlotinib versus afatinib



4. Fazit der Autoren: In conclusion, also after this attempt we are unable to select a drug up-front based on clinical evidence. Further-more, the real clinical unmet need on how to treat patients after disease progression and how to overcome acquired resistance remains still unsolved and without any approved drugs. For the 10% of EGFR-mutated patients, after nine phase3 trials we are unable to choose the best drug for first-line treatment. In fact, due to a lack of direct comparisons made in the research carried out so far, prescriptive choice will not presently be based on scientific evidence. Therefore, we believe that “me too” drugs should be accepted by the regulatory agencies only when there is the final proof of greater efficacy or demonstrated less toxicity.

Lee JK et al., 2014 [26].
Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors vs Conventional Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Wild-Type Epidermal Growth Factor Receptor

1. Fragestellung
Current guidelines recommend both epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and cytotoxic chemotherapy drugs as standard treatment options for patients with wild-type (WT) EGFR who were previously treated for non-small cell lung cancer (NSCLC). However, it is not clear that EGFR TKIs are as efficacious as chemotherapy in patients with WT EGFR.

2. Methodik
Population: patients with advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV); studies were excluded if they only included patients with tumors harboring EGFR mutations
Intervention/Komparator: comparing first-generation EGFR TKI (erlotinib or gefitinib) with a conventional chemotherapy agent
Endpunkte: Primary: PFS; Secondary: objective response rate, which was defined as the proportion of complete response and partial responses among all evaluable patients, and overall survival

Suchzeitraum: PubMed, EMBASE, and Cochrane databases from inception to December 16, 2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 trials including 5471 patients

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool

3. Ergebnisdarstellung

Study characteristics

Table. Characteristics of the Included Randomized Controlled Trials Comparing EGFR TKI With Chemotherapy

Source	Line of Treatment	Experimental Drugs	Dominant Ethnicity, No. (%)	Age, Median (Range), y	Adeno-carcinoma, No. (%)	EGFR Mutation Analysis	No. of Patients				Follow-up Duration, Median (Range), mo
							TKI Group EGFR WT ^a	Total ^b	Control Group EGFR WT ^a	Total ^b	
INTEREST, ^{12,27} 2008 and 2010	Second or later	Gefitinib vs Docetaxel	White 1090 (74.4)	61 (20-84)	830 (56.6)	Direct sequencing	106	733	123	733	7.6 (NR)
IPASS, ^{5,28} 2009 and 2011	First	Gefitinib vs paclitaxel + carboplatin	Asian 1214 (99.8)	57 (24-84)	1214 (99.8)	ARMS	91	609	85	608	17.0 (NR)
ML20322, ²⁹ 2012	First	Erlotinib vs vinorelbine (oral)	Asian (100)	77 (70-90)	73 (64.6)	Direct sequencing	21	57	15	56	13.0 (NR)
TITAN, ¹³ 2012	Second	Erlotinib vs docetaxel or pemetrexed	White 362 (85.4)	59 (22-80)	210 (49.5)	Direct sequencing	75	203	74	221	27.9 vs 24.8 ^c (0.0-50.3)
First-SIGNAL, ³⁰ 2012	First	Gefitinib vs gemcitabine + cisplatin	Asian (100)	57 (19-74)	313 (100)	Direct sequencing	27	159	27	154	35.0 (19.3-49.4)
TORCH, ¹⁴ 2012	First	Erlotinib vs gemcitabine + cisplatin	Non-Asian 736 (96.8)	62 (27-81)	422 (55.5)	Direct sequencing + fragment analysis + MS	119	380	117	380	24.3 (NR)
KCSG-LU08-01, ³¹ 2012	Second	Gefitinib vs pemetrexed	Asian (NR)	NR (30-78)	141 (100)	Direct sequencing	18	71	20	70	15.9 (NR)
CT/06.05, ³² 2013	Second or third	Erlotinib vs pemetrexed	White (NR)	66 (37-86)	257 ^d (77.4)	Direct sequencing	55 ^e	179	57 ^e	178	29.0 vs 27.3 ^c (NR)
TAILOR, ¹⁵ 2013	Second	Erlotinib vs docetaxel	White 217 (99.1)	67 (35-83)	155 (70.8)	Direct sequencing + fragment analysis	109	112	110	110	33.0 (NR)
DELTA, ³³ 2013	Second or third	Erlotinib vs docetaxel	Asian (NR)	67 (31-85)	207 (68.8)	Highly sensitive PCR-based method ^{4,3}	109	150	90	151	(NR)
CTONG-0806, ³⁴ 2013	Second	Gefitinib vs pemetrexed	Asian (NR)	57 (24-78)	151 (96.2)	Direct sequencing	81	81	76	76	(NR)

Abbreviations: ARMS, amplification-refractory mutation system; EGFR, epidermal growth factor receptor; MS, mass spectrometry; NR, not reported; PCR, polymerase chain reaction; TKI, tyrosine kinase inhibitors; WT, wild type.

^a Numbers used in the analyses of progression-free survival.

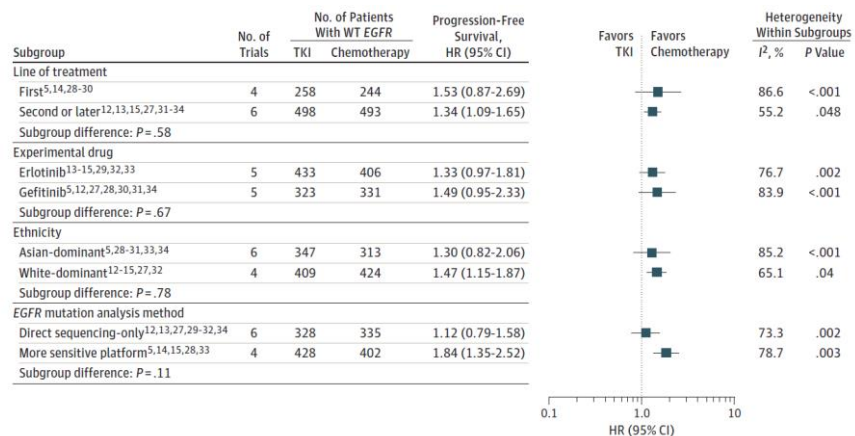
^b Numbers of randomized patients.

^c TKI group vs chemotherapy group.

^d Number of nonsquamous histology (number of adenocarcinoma was not available).

^e Numbers used in the analyses of time to progression.

Subgroup Analyses for Progression-Free Survival According to the Line of Treatment (First vs Second or Later), EGFR TKI Agents, Ethnicity, and EGFR Mutation Analysis Methods for Patients with WT EGFR



The treatment effects were calculated with a random-effects model. EGFR indicates epidermal growth factor receptor; HR, hazard ratio; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Critical appraisal

Trial	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding ^a	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other source of bias ^b
INTEREST ^{1,2} 2008 and 2010	Adequate (Minimization)	Adequate (Central allocation)	Unclear	Adequate	Adequate	
IPASS ^{3,4} 2009 and 2011	Adequate (Minimization)	Adequate (Central allocation) ^c	Inadequate (No independent radiologic review) ^c	Adequate	Adequate	
ML20322 ⁵ 2012	Adequate (Computer random number generator) ^c	Adequate (Central allocation) ^c	Adequate (Independent radiologic review) ^c	Adequate	Unclear	Vinorelbine is a less potent comparator; Included only elderly patients
TITAN ⁶ 2012	Adequate (Minimization)	Adequate (Central allocation)	Unclear	Adequate	Adequate	Premature termination, due to slow accrual of patients
First-SIGNAL ⁷ 2012	Adequate (Computer random number generator) ^c	Adequate (Sequentially numbered, sealed envelopes for treatment allocation) ^c	Adequate (Independent radiologic review)	Adequate	Adequate	
TORCH ⁸ 2012	Adequate (Minimization)	Adequate (Central allocation)	Unclear	Adequate	Adequate	
KCSG-LU08-01 ⁹ 2012	Adequate (Computer random number generator)	Adequate (Central allocation)	Adequate (Independent radiologic review)	Adequate	Unclear	Premature termination, due to slow accrual of patients; Biased baseline characteristic: patient's median age was lower in the gefitinib arm (58 years versus 64 years).
CT/06.05 ¹⁰ 2013	Adequate (Computer random number generator) ^c	Adequate (Central allocation) ^c	Adequate (Independent radiologic review)	Adequate	Adequate	

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="416 188 555 300">TAILOR¹¹ 2013</td> <td data-bbox="555 188 694 300">Adequate (Minimization)</td> <td data-bbox="694 188 833 300">Adequate (Central allocation)</td> <td data-bbox="833 188 971 300">Inadequate (Outcome assessor was not blinded)</td> <td data-bbox="971 188 1110 300">Adequate</td> <td data-bbox="1110 188 1249 300">Adequate</td> <td data-bbox="1249 188 1417 300"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 300 555 412">DELTA¹² 2013</td> <td data-bbox="555 300 694 412">Adequate (Minimization)</td> <td data-bbox="694 300 833 412">Unclear</td> <td data-bbox="833 300 971 412">Unclear</td> <td data-bbox="971 300 1110 412">Adequate</td> <td data-bbox="1110 300 1249 412">Adequate</td> <td data-bbox="1249 300 1417 412">Data from the abstract and the presentation slides</td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 412 555 696">CTONG0806¹³ 2013</td> <td data-bbox="555 412 694 696">Unclear</td> <td data-bbox="694 412 833 696">Unclear</td> <td data-bbox="833 412 971 696">Unclear</td> <td data-bbox="971 412 1110 696">Adequate</td> <td data-bbox="1110 412 1249 696">Inadequate (overall survival was a secondary outcome but not reported)</td> <td data-bbox="1249 412 1417 696">Data from the abstract and the poster; Biased baseline characteristic: pemetrexed arm had more never-smokers (57.9% versus 40.7%, <i>P</i> = 0.032).</td> </tr> </table> <p data-bbox="416 719 1417 757">^a The adequacy of blinding was judged by the blindness of outcome assessment, because the PFS is the primary outcome of this study.</p> <p data-bbox="416 757 1417 795">^b Other source of bias was evaluated according to the Cochrane risk of bias assessment tool ("other potential threats to validity" section).</p> <p data-bbox="416 795 1417 833">^c These information, which were not written in the published articles, were obtained by personal communication with the corresponding authors of the articles.</p>	TAILOR ¹¹ 2013	Adequate (Minimization)	Adequate (Central allocation)	Inadequate (Outcome assessor was not blinded)	Adequate	Adequate		DELTA ¹² 2013	Adequate (Minimization)	Unclear	Unclear	Adequate	Adequate	Data from the abstract and the presentation slides	CTONG0806 ¹³ 2013	Unclear	Unclear	Unclear	Adequate	Inadequate (overall survival was a secondary outcome but not reported)	Data from the abstract and the poster; Biased baseline characteristic: pemetrexed arm had more never-smokers (57.9% versus 40.7%, <i>P</i> = 0.032).
TAILOR ¹¹ 2013	Adequate (Minimization)	Adequate (Central allocation)	Inadequate (Outcome assessor was not blinded)	Adequate	Adequate																	
DELTA ¹² 2013	Adequate (Minimization)	Unclear	Unclear	Adequate	Adequate	Data from the abstract and the presentation slides																
CTONG0806 ¹³ 2013	Unclear	Unclear	Unclear	Adequate	Inadequate (overall survival was a secondary outcome but not reported)	Data from the abstract and the poster; Biased baseline characteristic: pemetrexed arm had more never-smokers (57.9% versus 40.7%, <i>P</i> = 0.032).																
<p data-bbox="181 1102 397 1173">Zhang TT et al., 2016 [55].</p> <p data-bbox="181 1196 397 1666">Dual inhibiting EGFR and VEGF pathways versus EGFR-TKIs alone in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p data-bbox="416 1102 1417 1406">4. Fazit der Autoren: In patients with advanced NSCLC harboring WT EGFR tumors, conventional chemotherapy was associated with improvement in PFS and a higher objective response rate, compared with first-generation EGFR TKI. However, there was no statistically significant difference in terms of overall survival between the 2 treatment groups.</p> <p data-bbox="416 1429 1417 1928">1. Fragestellung The strategy of dual inhibiting epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF) pathways has been extensively investigated in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC), but the benefit-to-risk ratio of dual-targeted regimen versus EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) alone is still unclear. We thus perform this meta-analysis to assess the efficacy and safety of this regimen versus EGFR-TKIs alone in those patients.</p> <p data-bbox="416 1928 1417 2042">2. Methodik Population: patients with pathologically confirmed NSCLC Intervention/Komparator: comparing dual inhibition of VEGF and EGFR pathways versus EGFR-TKIs alone Endpunkte: siehe Ergebnisse Suchzeitraum: Pubmed (data from Jan 2000 to March 2015), Embase (data from Jan 2000 to March 2014) and the Cochrane Library electronic databases Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 Studien; davon ist eine Studie mit 154 eingeschlossenen Patienten relevant Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale</p> <p data-bbox="416 1928 1417 2042">3. Ergebnisdarstellung Study characteristics and critical appraisal</p>																					

References	Total patients	Therapy line	Treatment regimens	Median age, years	Median PFS, months	Median OS	Jadad score
Seto et al. [21]	154	First line	Bevacizumab 5 mg/kg/week + erlotinib 150 mg/day	67	16	NR	5
			Placebo + erlotinib 150 mg/day	67	9.7	NR	
Scagliotti et al. [22]	960	Second-line	Sunitinib 37.5 mg/day + erlotinib 150 mg/day	61	3.6	9	5
			Placebo + erlotinib 150 mg/day	61	2	8.5	
Spigel et al. [23]	168	Second-line	Sorafenib 400 mg bid + erlotinib 150 mg/day	65	3.38	8	5
			Placebo + erlotinib 150 mg/day	65	1.94	4.5	
Herbst et al. [24]	636	Second-line	Bevacizumab 5 mg/kg/week + erlotinib	65	3.4	9.3	3
			Placebo + erlotinib 150 mg/day	64.8	1.7	9.2	

Random-effects model of hazard ratio (95 % confidence interval) of PFS associated with dual targeted therapies versus EGFR-TKIs alone

Study name	Statistics for each study					Hazard ratio and 95% CI
	Hazard ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	
Seto T. et al 2014	0.540	0.365	0.800	-3.073	0.002	
Scagliotti G.V. et al 2012	0.807	0.695	0.937	-2.813	0.005	
Spigel D.R. et al 2011	0.860	0.603	1.226	-0.833	0.405	
Herbst R.S. et al 2011	0.620	0.516	0.745	-5.116	0.000	
	0.722	0.649	0.802	-6.034	0.000	

Fixed-effects model of odds ratio (95 % confidence interval) of ORR associated with dual targeted therapies versus EGFR-TKIs alone

Study name	Statistics for each study					Events / Total		Odds ratio and 95% CI
	Odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	Group-A	Group-B	
Seto T. et al 2014	1.189	0.611	2.313	0.509	0.611	52 / 77	49 / 77	
Scagliotti G.V. et al 2012	1.610	1.019	2.544	2.041	0.041	51 / 480	33 / 480	
Spigel D.R. et al 2011	0.721	0.243	2.138	-0.590	0.555	9 / 111	6 / 55	
Herbst R.S. et al 2011	2.151	1.211	3.819	2.613	0.009	38 / 317	19 / 319	
	1.540	1.138	2.084	2.795	0.005	150 / 985	107 / 931	

4. Fazit der Autoren: Our study suggests that dual inhibition of EGFR and VEGF pathways significantly improves PFS and ORR, but it does not translate into survival benefit in unselected NSCLC patients. Prospective clinical trials investigating the role of this regimen in EGFR mutation-positive NSCLC are still warranted.

5. Anmerkungen FBMed

Nur die Primärstudie von Seto et al. hat Erstlinientherapien untersucht.

Sheng J et al., 2015 [42].

The Efficacy of Combining EGFR Monoclonal Antibody With

1. Fragestellung

Although epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibodies (mAbs) have been proved synergistic effect when combined with cytotoxic agents for advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC), the results of relevant clinical trials remain controversial. The purpose of this meta-analysis was to assess the advantage and toxicity profile of chemotherapy plus EGFR-mAbs versus chemotherapy alone for patients with NSCLC.

Chemotherapy for Patients With Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer

2. Methodik

Population: patients with advanced NSCLC

Intervention/Komparator: EGFR-mAbs (cetuximab, nectinimumab, panitumumab, or matuzumab) plus standard chemotherapy as experimental group or the corresponding chemotherapy as parallel control

Endpunkte: OS, progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), or toxicity profile

Suchzeitraum: PubMed, Embase, and the Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library (between inception to January 1, 2015), as well as the meeting records related to lung cancer from ASCO and ESMO databases (2010 to January 1, 2015)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 Studien, davon eine Studie mit zugelassener Kombination

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool

3. Ergebnisdarstellung

Study characteristics

Study	Author and Year	Phase	Line	Study Arms	Number of Patients	Caucasian Origin, %	Histology	Primary Outcome	PFS (month)	OS (month)	ORR, %	DCR, %
SQIRE	Thatcher 2014	III	1	Nectinimumab + GP GP alone	545 548	84 83	Squamous cancer	OS	5.7 vs 5.5 P=0.02	11.5 vs 9.9 P=0.012	31 29	82 77

DCR = disease control rate; EGFR = epidermal growth factor receptor; GP refers to gemcitabine (1250 or 1000 mg/m² IV, days 1 and 8) plus cisplatin (75 mg/m² IV, day 1) every 3 weeks; GC means gemcitabine plus carboplatin (AUC = 5, IV, day 1) every 3 weeks; NP for cisplatin (80 mg/m², day 1) with vinorelbine (25 mg/m², days 1 and 8) every 3 weeks; NSCLC = nonsmall cell lung cancer; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TC means taxane/carboplatin chemotherapy, including paclitaxel (200 or 225 mg/m² IV, day 1) or docetaxel (75 mg/m² IV, day 1) plus carboplatin (AUC = 6, IV, day 1) every 3 weeks; Pem and Doc separately refers to pemetrexed (500 mg/m²) and docetaxel (75 mg/m²) IV, day 1, every 3 weeks; AP means pemetrexed (500 mg/m²) plus cisplatin (75 mg/m²) IV, day 1, every 3 weeks. All of the chemotherapy regimens were limited to 4 to 6 cycles; TTP = time to progression.

HR and 95% CI for OS

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio		Year
				IV, Fixed, 95% CI		
1.1.1 first-line						
Thatcher 2014	-0.1778	0.0699	21.1%	0.84	[0.73, 0.96]	2014

HR and 95% CI for PFS

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio	
				IV, Fixed, 95% CI	
Thatcher 2014	-0.1625	0.0707	18.1%	0.85	[0.74, 0.98]

OR and 95% CI for ORR

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Odds Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	
Thatcher 2014	169	545	159	548	29.3%	1.10	[0.85, 1.42]

OR and 95% CI for DCR

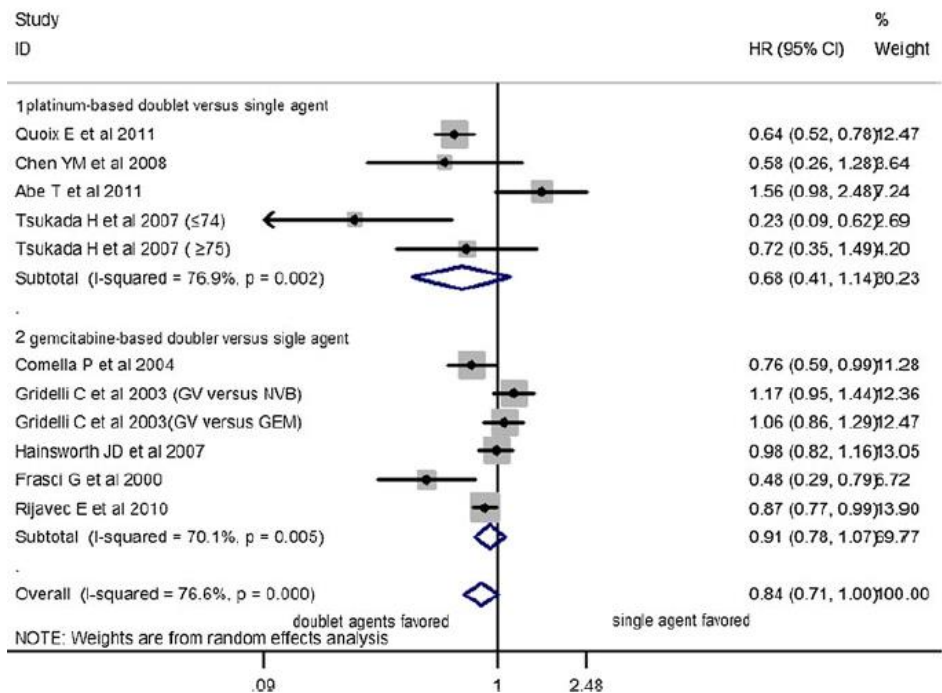
	Experimental		Control		Odds Ratio		
	Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI
	Thatcher 2014	447	545	422	548	24.1%	1.36 [1.01, 1.83]
	<p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>The addition of EGFR-mAbs to chemotherapy provided superior clinical benefit along with acceptable toxicities to patients with advanced NSCLC, especially those harboring squamous cancer and treatment-naive. Further validation in front-line investigation, proper selection of the potential benefit population by tumor histology, and development of prognostic biomarkers are warranted for future research and clinical application of EGFR-mAbs.</p> <p>5. Anmerkung FBMed:</p> <p>Das Fazit der Autoren bezieht sich auf alle von ihnen eingeschlossenen Primärstudien.</p>						
<p>Qi WX et al., 2012 [39].</p> <p>Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis</p> <p>Siehe auch</p> <p>Xu CA et al., 2013 [51].</p> <p>Doublets versus single-agent therapy as first-line therapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer? A systematic</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to perform a systematic review and meta-analysis of all randomized controlled trials that compared the efficacy of doublet versus single third-generation cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC).</p>						
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: elderly (older than 65 years) patients with advanced non-small-cell lung cancer. First-line</p> <p>Interventionen: doublet cytotoxic agents</p> <p>Komparator: single third-generation cytotoxic agent</p> <p>Endpunkte: OS, TTP, ORR, Toxicity</p> <p>Suchzeitraum: 1980-2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 (n= 2 510)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: Between-study heterogeneity was estimated using the ν^2-based Q statistic. Heterogeneity was considered statistically significant when $p_{\text{heterogeneity}} < 0.05$ or $I^2 > 50\%$. If heterogeneity existed, data were analyzed using a random-effects model. In the absence of heterogeneity, a fixed-effects model was used.</p>						
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>There was no placebo-controlled double-blinded trial. Alle Studien wurden mit Jadad 2-3 bewertet. Kein Publikationsbias</p>						

review of randomised controlled trials

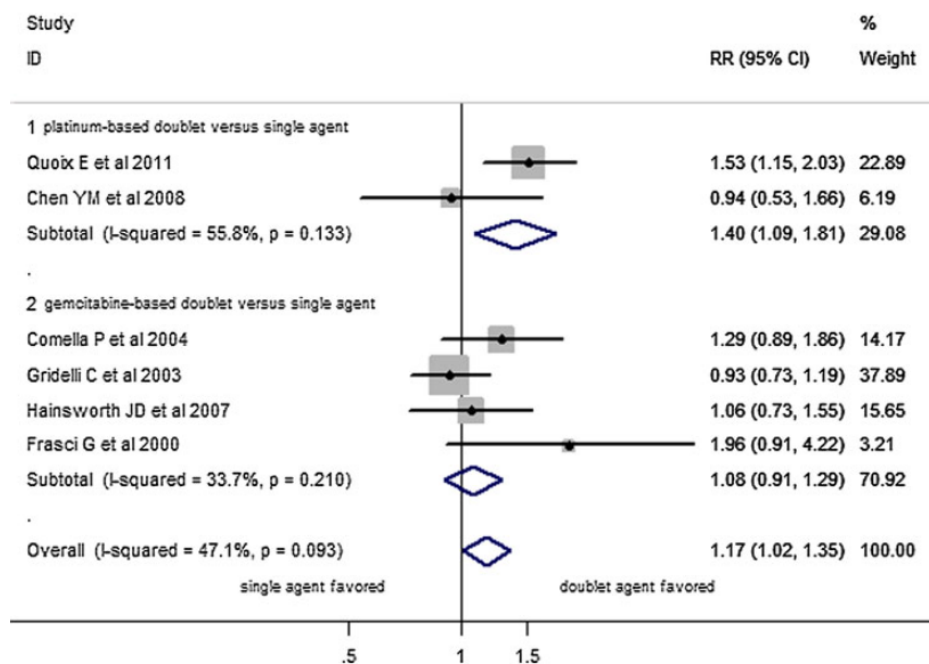
References	Years	Patient age	Chemotherapy regimens	No. of patients
Quoix et al. [18] (IFCT-0501)	2011	≥70	CBP AUC = 6 d1 + PTX 90 mg/m ² , d1,8,15 iv q.4.w.	225
			NVB 25 mg/m ² , d1,8 iv q.3.w. or GEM 1,150 mg/m ² , d1,8 iv q.3.w.	226
Chen et al. [19]	2008	≥70	NVB 22.5 mg/m ² iv, d1,8 + DDP 50 mg/m ² iv d1 q.3.w.	34
			NVB 25 mg/m ² , d1,8 iv q.3.w.	31
Comella et al. [20]	2004	≥70 or poor performance status	GEM 1,000 mg/m ² iv, d1,8 + NVB 25 mg/m ² , d1,8 iv q.3.w.	68
			GEM 1,000 mg/m ² iv, d1,8 + PTX 80 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w.	65
			GEM 1,200 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w.	68
			PTX 100 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w.	63
Gridelli et al. [7] (MILES)	2003	≥70	GEM 1,000 mg/m ² iv, d1,8 + NVB 25 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w.	232
			GEM 1,200 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w.	233
			GEM 1,000 mg/m ² iv, d1,8 + NVB 25 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w.	232
			NVB 30 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w.	233
Hainsworth et al. [21]	2007	>65 or poor performance status	GEM 800 mg/m ² iv, d1,8,15 + TXT 30 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w.	174
			TXT 36 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w.	171
Fraci et al. [22]	2000	≥70	GEM 1,200 mg/m ² iv, d1,8 + NVB 30 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w.	60
			NVB 30 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w.	60
Rijavec et al. [23]	2010	≥70	TXT 35 mg/m ² iv, d1,8,15 + GEM 800 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w.	36
Karampeazis et al. [24]	2010	≥70	TXT 35 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w.	33
			TXT 30 mg/m ² iv, d1,8 + GEM 900 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w.	49
Tsukada et al. [25]	2007	≥70	GEM 1,200 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w.	47
			TXT 20 mg/m ² iv, d1,8,15 + DDP 25 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w.	63
Abe et al. [26]	2011	≥70	TXT 25 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w.	63
			TXT 20 mg/m ² iv, d1,8,15 + DDP 25 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w.	139
			TXT 60 mg/m ² iv, d1 q.3.w.	137

Mortalität (9 Studien)

- no statistically significant difference, HR of 0.84 (95% CI = 0.71–1.00, p = 0.053, I²=76.6%)
- we did a subgroup analysis based on chemotherapy regimens and found that OS was not significantly improved by platinum-based doublet (HR = 0.68, 95 % CI = 0.41–1.14, p = 0.143) or by gemcitabine-based doublet (HR = 0.91, 95 % CI = 0.78–1.07, p = 0.26)
- Stat. signifikanter Vorteil für Kombinationstherapie vs. Monotherapie für 1-Jahres Überleben (RR = 1.17, 95 % CI = 1.02–1.35, p = 0.03; I²=47,7)



Comparison of OS between doublet therapy and single third-generation agent



Comparison of 1-year SR between doublet therapy and single third-generation agent

TTP (3 trials):

statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR = 0.76, 95 % CI = 0.60–0.96, p=0,022, I²=72.2%).

ORR (10 trials):

statistically significant difference in favor of doublet therapy (RR = 1.54, 95 % CI = 1.36–1.73, p = 0.0001, I²=0)

Toxizität

More incidences of grade 3 or 4 anemia, thrombocytopenia, and neurotoxicity were observed with doublet therapy. With respect to the risk of grade 3 or 4 neutropenia and nonhematologic toxicities such as diarrhea, fatigue, nausea, and vomiting, equivalent frequencies were found between the two groups

4. Fazit der Autoren: Our meta-analysis showed that doublet therapy was superior to single-agent therapy as first-line treatment for elderly patients with advanced NSCLC in terms of OS, TTP, ORR, and 1-year SR, but more hematologic toxicities and neurotoxicity were observed with doublet therapy. Due to significant heterogeneity between randomized trials, we performed a subgroup analysis based on different chemotherapy regimens. Similar results were found in platinum-based doublet therapy, although the OS benefit with doublet therapy was not significant. Furthermore, gemcitabine-based doublet significantly increased ORR compared with single agent, but it did not translate into an increase in survival benefit.

Platinum-based doublet therapy might be considered as first-line treatment for

	<p>older patients to improve efficacy, but the optimal drug dosage and treatment schedule should be investigated in future prospective clinical trials.</p> <p>Gemcitabine-based doublet therapy could be considered for elderly patients who were not suitable for platinum-based chemotherapy due to its tendency to improve OS and 1-year SR.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle in Xu et al. untersuchten Studien sind auch in Qi et al. enthalten. Zusätzlich wurden drei weitere Studien bei Qi et al. betrachtet. Die Gründe für diesen Unterschied sind nicht transparent. Die Ergebnisse der Reviews sind vergleichbar
<p>Pilkington G, et al., 2015 [38].</p> <p>A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer</p> <p><u>Siehe auch:</u> Brown T et al., 2013 [5].</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Our aim was to evaluate the clinical effectiveness of chemotherapy treatments currently licensed in Europe and recommended by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) for the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with locally advanced or metastatic NSCLC</p> <p>Intervention: first-line chemotherapy treatments. treatments had to be currently licensed for use in Europe and recommended by NICE</p> <p>Komparator: first-line chemotherapy treatments. treatments had to be currently licensed for use in Europe and recommended by NICE</p> <p>Endpunkte: OS, PFS, time to progression (TTP)</p> <p>Suchzeitraum:2001-2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 RCTs</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: All RCTs were assessed for methodological quality using criteria based on the Centre for Reviews and Dissemination guidance for undertaking reviews in healthcare</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: Statistical heterogeneity was assessed by considering the χ^2 test for heterogeneity with a 10% level of significance, and the I² statistic with a value of 50% representing moderate heterogeneity</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>All trials reported the number of patients randomised, however only six RCT were assessed as adequately randomised with adequate concealment of allocation. All trials reported eligibility criteria; 20 trials reported detailed information about baseline comparability and three trials partially reported information about baseline comparability, but only five trials achieved baseline comparability. Seven trials were reported as 'open'. Blinding of participants, investigators or outcome assessors was not reported in 16 studies.</p> <p>Overall, the quality of the included RCTs was poor—few trials fully reported</p>

methods and the definitions of the health outcomes used often differed between trials.

Baselinecharakteristika

Trial	Intervention	No. randomised	Median age	% male	Disease stage		Histology	
					IIIB (%)	IV (%)	Squamous (%)	Adeno (%)
Kelly 2001[24]	VNB+CIS	202	61	67	11	89	NR	NR
	PAX+CARB	206	62	70	12	88	NR	NR
Scagliotti 2002[9]	GEM+CIS	205	63	81	19	81	33	67
	PAX+CARB	204	62	76	18	82	32	48
	VNB+CIS	203	63	78	19	81	27	73
Schiller 2002[34]	PAX+CIS	303	62	64	11	89	NR	NR
	GEM+CIS	301	64	62	14	86	NR	NR
	DOC+CIS	304	63	63	14	86	NR	NR
	PAX+CARB	299	63	62	14	86	NR	NR

Trial	Intervention	No. randomised	Median age	% male	Disease stage		Histology	
					IIIB (%)	IV (%)	Squamous (%)	Adeno (%)
Fossella 2003[10]	DOC+CIS	408	61	72	33	67	32	44
	DOC+CARB	406	59	72	33	67	33	42
	VNB+CIS	404	61	75	33	67	35	41
Gebbia 2003[25]	VNB+CIS	140	63	76	46	54	52	34
	GEM+CIS	138	60	78	46	54	52	31
Gridelli 2003*[8]	GEM+CIS or VNB+CIS	126	62	81	20	80	34	42
	VNB+CIS	126						
Smit 2003[11]	PAX+CIS	159	57	60	18	82	19	40
	GEM+CIS	160	57	71	21	79	26	46
Chen 2004[19]	PAX+CIS	70	64.9 (mean)	80	27	66	14	66
	VNB+CIS	70	64.8 (mean)	66	23	67	23	56

Trial	Intervention	No. randomised	Median age	% male	Disease stage		Histology	
					IIIB (%)	IV (%)	Squamous (%)	Adeno (%)
Douillard 2005[20]	DOC+CIS	119	58	83	0	100	33	41
	VNB+CIS	120	57	81	0	100	32	47
Martoni 2005[26]	VNB+CIS	146	62	76	32	66	29	52
	GEM+CIS	146	63	81	36	56	28	54

Trial	Intervention	No. randomised	Median age	% male	Disease stage		Histology	
					IIIB (%)	IV (%)	Squamous (%)	Adeno (%)
Thomas 2006[21]	GEM+CARB	51	60	82	12	86	35	57
	VNB+CIS	49	56	84	4	96	51	35
Chen 2007[22]	VNB+CIS	48	64.9	73	17	83	17	69
	DOC+CIS	46	60.2	57	20	80	26	54
Helbekkmo 2007[27]	VNB +CARB	222	67	59	30	70	27	50
	GEM+CARB	222	67	64	28	72	24	47
Langer 2007[23]	PAX+CARB	54	65	74	9	79	18	51
	GEM+CIS	49	67	59	18	73	21	45
Ohe 2007[28]	PAX+CARB	150	63	68	19	81	21	72
	GEM+CIS	151	61	69	21	79	20	74
	VNB+CIS	150	61	70	18	82	20	75

Trial	Intervention	No. randomised	Median age	% male	Disease stage		Histology	
					IIIB (%)	IV (%)	Squamous (%)	Adeno (%)
Chang 2008[35]	GEM+CIS	39	62.4	71	26	74	24	65
	VNB+CIS	44	61.6	64	36	64	33	62
Scagliotti 2008[4]	PEM+CIS	862	61.1	70	24	76	28	51
	GEM+CIS	863	61	70	24	76	27	48
Gronberg 2009[29]	PEM+CARB	225	64	56	29	71	26	50
	GEM+CARB	221	66	59	28	72	23	50
Mok 2009[5]and Fukuoka 2011[36]	GEF	609	57	21	25	75	NR	95
	PAX+CARB	608	57	21	24	76	NR	97
Tan 2009[30]	VNB+CIS	194	59.4	73	19	81	34	42
	DOC+CIS	196	62.1	76	15	85	34	39

Trial	Intervention	No. randomised	Median age	% male	Disease stage		Histology	
					IIIB (%)	IV (%)	Squamous (%)	Adeno (%)
Maemondo 2010[31]	GEF	115	63.9 (mean)	37	13	77	3	90
	PAX+CARB	115	62.6 (mean)	36	18	74	2	96
Mitsudomi 2010[32]	GEF	88	64	31	12	48	1	97
	DOC+CIS	89	64	30	10	48	0	98
Treat 2010[33]	GEM+CARB	379	64.1	58	10	90	18	NR
	PAX+CARB	379	64.1	61	11	89	16	NR

CARB=carboplatin; CIS=cisplatin; DOC=docetaxel; GEF=gefitinib;

GEM=gemcitabine; PAX=paclitaxel; PEM=pemetrexed; VNB=vinorelbine, NR=not reported

NSCLC population with squamous disease

OS (18 RCTs):

- ranged from 6.2 to 15.4 months
- no statistically significant differences in OS between any of the four third-generation chemotherapy treatments
- direct and indirect evidence suggest a potential advantage in terms of OS for gemcitabine+platinum (MA: HR 1.08, 95% CI 0.98 to 1.20) and for docetaxel+platinum (MA: HR 0.89, 95% CI 0.78 to 1.00; MTC-1: HR 0.92, 95% CI 0.81 to 1.03) compared with vinorelbine+platinum, although this advantage is not statistically significant.
- One trial demonstrated significantly favourable survival estimates in a comparison between two regimens. In this study, patients in the docetaxel+cisplatin arm had a longer median OS compared to those in the vinorelbine+cisplatin arm.

Median PFS/TTP (18 RCTs):

- no evidence of any significant difference in PFS between the third-generation chemotherapy comparators.
- Two trials demonstrated differences in PFS/TTP between regimens; in one trial patients treated with gemcitabine+cisplatin had a significantly longer median PFS than those on paclitaxel+cisplatin, while in the other trial it was demonstrated that patients treated with vinorelbine+cisplatin had a significantly longer median PFS than patients treated with paclitaxel+cisplatin.

NSCLC population with non-squamous disease

OS (2RCTs)

- ranged from 7.5 to 11.8
- For patients with non-squamous disease, there is evidence that pemetrexed+platinum increases OS compared with gemcitabine+platinum (MA: HR 0.85, 95% CI 0.73 to 1.00; MTC-1: HR 0.85, 95% CI 0.74 to 0.98).
- There is no evidence to conclude that there is any statistically significant difference between any of the other chemotherapy treatments in terms of increasing OS for patients with nonsquamous disease.
- The MTC analysis shows a statistically significant difference between paclitaxel+platinum and docetaxel+platinum (HR 0.79, 95% CI 0.66 to 0.93), but the results of MA were not statistically significant.
- One trial demonstrated a statistically significant difference in outcomes in patients with non-squamous disease who received pemetrexed+cisplatin compared with those receiving gemcitabine+cisplatin. Another trial did not show any significant difference in OS when comparing pemetrexed+carboplatin with gemcitabine+carboplatin.

Table 1 MA and MTC results, NSCLC population with squamous disease

Reference treatment vs comparator	Number of data points (trials with head-to-head comparison)	Number of patients in reference treatment/comparator	Number of events (deaths) in reference treatment/comparator	MA HR (95% CI) N=18	MTC HR (95% CI) N=18
Overall survival					
GEM+PLAT vs VNB+PLAT ^{8 9 21 25-28 35}	8	1075/1077	842/860	1.08 (0.98 to 1.20)	1.09 (0.99 to 1.19)
GEM+PLAT vs PAX+PLAT ^{9 11 23 28 33 34}	6	1245/1344	1053/1186	1.03 (0.94 to 1.13)	1.05 (0.96 to 1.15)
GEM+PLAT vs DOC+PLAT ²⁴	1	301/304	262/271	1.06 (0.89 to 1.28)	1.00 (0.88 to 1.13)
VNB+PLAT vs PAX+PLAT ^{9 19 24 28}	4	625/630	496/481	0.98 (0.83 to 1.16)	0.96 (0.86 to 1.08)
VNB+PLAT vs DOC+PLAT ^{10 20 22 30}	4	766/1175	607/920	0.89 (0.78 to 1.00)	0.92 (0.81 to 1.03)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT ²⁴	1	602/304	538/271	0.98 (0.76 to 1.27)	0.95 (0.82 to 1.10)
Progression-free survival					
GEM+PLAT vs VNB+PLAT ^{8 26}	2	269/269	312*	1.09 (0.87 to 1.38)	1.06 (0.81 to 1.39)
GEM+PLAT vs PAX+PLAT ^{23 34}	2	350/656	142/304†	1.17 (1.00 to 1.36)	1.23 (0.94 to 1.62)
GEM+PLAT vs DOC+PLAT ²⁴	1	301/304	105/114	1.15 (0.96 to 1.37)	1.08 (0.79 to 1.45)
VNB+PLAT vs PAX+PLAT ¹⁹	1	70/70	7/14†	1.52 (1.06 to 2.17)	1.16 (0.87 to 1.61)
VNB+PLAT vs DOC+PLAT ^{20 22}	2	168/165	92/86	0.92 (0.74 to 1.16)	1.02 (0.78 to 1.36)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT ²⁴	1	602/304	130/263†	0.97 (0.75 to 1.24)	0.88 (0.62 to 1.21)
Time to tumour progression					
GEM+PLAT vs VNB+PLAT ^{9 21 25 35}	4	433/436	911/82†	1.03 (0.90 to 1.18)	1.02 (0.83 to 1.25)
GEM+PLAT vs PAX+PLAT ^{9 11 33}	3	744/742	4171/423†	1.01 (0.90 to 1.13)	1.21 (0.73 to 1.99)
GEM+PLAT vs DOC+PLAT	0	No trial data	No trial data	No trial data	0.98 (0.62 to 1.52)
VNB+PLAT vs PAX+PLAT ⁹	1	203/204	34†/37†	0.90 (0.64 to 1.28)‡	0.99 (0.77 to 1.28)
VNB+PLAT vs DOC+PLAT ¹⁰	1	404/406	86†/88†	0.96 (0.70 to 1.31)‡	0.96 (0.65 to 1.43)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT	0	No trial data	No trial data	No trial data	0.98 (0.6 to 1.55)

*In one trial PFS events were reported for both arms.
 †Includes progressive disease (PD) only as PFS/TTP event (PD or death) not reported.
 ‡Direct evidence.
 §Bold text indicates statistically significant results.
 DOC, docetaxel; GEM, gemcitabine; MA, meta-analysis; MTC, mixed treatment comparison; NSCLC, non-small cell lung cancer; PAX, paclitaxel; PLAT, platinum; VNB, vinorelbine.

Table 2 MA and MTC results, NSCLC population with non-squamous disease

Reference treatment vs comparator	Number of data points (trials with head-to-head comparison)	Number of patients in reference treatment/comparator	Number of deaths in reference treatment/comparator	MA HR (95% CI) N=20	MTC HR (95% CI) N=20
Overall survival					
GEM+PLAT vs VNB+PLAT ^{8 9 25-28 35 21}	8	1075/1077	842/860	1.08 (0.98 to 1.20)	1.08 (0.99 to 1.18)
GEM+PLAT vs PAX+PLAT ^{9 11 23 28 33 34}	6	1245/1344	1053/1186	1.03 (0.94 to 1.13)	1.06 (0.97 to 1.16)
GEM+PLAT vs DOC+PLAT ²⁴	1	301/304	262/271	1.06 (0.89 to 1.28)	0.99 (0.87 to 1.13)
GEM+PLAT vs PEM+PLAT ^{4 29}	2	1084/1087	755/772	0.85 (0.73 to 1.00)	0.85 (0.74 to 0.98)
VNB+PLAT vs PAX+PLAT ^{9 19 24 28}	4	625/630	496/481	0.98 (0.83 to 1.16)	0.92 (0.68 to 1.24)
VNB+PLAT vs DOC+PLAT ^{10 20 22 30}	4	766/1175	607/920	0.89 (0.78 to 1.00)	0.98 (0.87 to 1.09)
VNB+PLAT vs PEM+PLAT	0	No trial data	No trial data	No trial data	0.92 (0.82 to 1.03)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT ²⁴	1	602/304	538/271	0.98 (0.76 to 1.27)	0.79 (0.66 to 0.93)
PAX+PLAT vs PEM+PLAT	0	No trial data	No trial data	No trial data	0.85 (0.63 to 1.16)
DOC+PLAT vs PEM+PLAT	0	No trial data	No trial data	No trial data	0.94 (0.81 to 1.09)
Progression-free survival					
GEM+PLAT vs VNB+PLAT ^{8 26}	2	269/269	312*	1.09 (0.87 to 1.38)	1.06 (0.78 to 1.66)
GEM+PLAT vs PAX+PLAT ^{23 34}	2	350/651	142/304†	1.17 (1.00 to 1.36)	1.23 (0.77 to 1.65)
GEM+PLAT vs DOC+PLAT ²⁴	1	301/304	105/114	1.15 (0.96 to 1.37)	1.08 (0.7 to 1.61)
GEM+PLAT vs PEM+PLAT ⁴	1	1084/1087	NR	0.90 (0.79 to 1.02)	0.90 (0.53 to 1.52)
VNB+PLAT vs PAX+PLAT ¹⁹	1	70/70	7/14†	1.52 (1.06 to 2.17)	1.16 (0.6 to 1.65)
VNB+PLAT vs DOC+PLAT ^{20 22}	2	168/165	92/86	0.92 (0.74 to 1.16)	1.02 (0.61 to 1.44)
VNB+PLAT vs PEM+PLAT	No trial data	No trial data	No trial data	No trial data	0.85 (0.42 to 1.51)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT ²⁴	1	602/304	130/263†	0.97 (0.75 to 1.24)	0.88 (0.59 to 1.52)
PAX+PLAT vs PEM+PLAT	No trial data	No trial data	No trial data	No trial data	0.73 (0.42 to 1.53)
DOC+PLAT vs PEM+PLAT	No trial data	No trial data	No trial data	No trial data	0.83 (0.43 to 1.65)

*Number of events are for both arms.
 †Includes progressive disease (PD) only as PFS event (PD or death) not reported.
 ‡Bold text indicates statistically significant results.
 DOC, docetaxel; GEM, gemcitabine; MA, meta-analysis; MTC, mixed treatment comparison; NSCLC, non-small cell lung cancer; PAX, paclitaxel; PFS, progression-free survival; PEM, pemetrexed; PLAT, platinum; VNB, vinorelbine.

Table 4 Top 10 adverse events by chemotherapy regimen

DOC+PLAT	GEM+PLAT	PAX+PLAT	PEM+PLAT	VNB+PLAT	GEF
Neutropenia 71.4%	Granulocytopenia 48.8%	Neutropenia 62.5%	Granulocytopenia 37.9%	Neutropenia 68.3%	Aminotransferase elevation 33.8%
Leucopenia 43.5%	Asthenia 40.3%	Leucopenia 31.9%	Blood transfusions 26.9%	Leucopenia 47.2%	Appetite loss 5.3%
Weakness 16.0%	Neutropenia 36.4%	Weakness 14.5%	Infection 16.4%	Oedema 24.0%	Rash/acne 3.3%
Pneumonitis 11.5%	Thrombocytopenia 34.6%	Cancer pain 13.2%	Neutropenia 15.1%	Anaemia 19.3%	Toxic deaths 3.1%
Anaemia 11.2%	Anorexia 27.0%	Nausea 10.3%	Alopecia 11.9%	Phlebitis 15.7%	Diarrhoea 3.1%
Asthenia 10.2%	Leucopenia 20.1%	Anaemia 10.0%	Leucopenia 8.2%	Nausea/vomiting 11.5%	Neutropenia 2.8%
Nausea 9.9%	Transfusion 18.5%	Lethargy 9.4%	Thrombocytopenia 8.1%	Vomiting 10.3%	Pneumonitis 2.6%
Vomiting 9.8%	Alopecia 17.2%	Thrombocytopenia 8.3%	Anaemia 7.0%	Nausea 9.9%	Fatigue 2.5%
Cancer pain 8.4%	Weakness 17.0%	Neuropathy 7.9%	Fatigue 6.7%	Asthenia 9.4%	Infection 1.8%
Infection 7.5%	Anaemia 16.5%	Vomiting 7.4%	Nausea 6.2%	Pain 8.3%	Anaemia 1.6%

DOC, docetaxel; GEF, gefitinib; GEM, gemcitabine; PAX, paclitaxel; PEM, pemetrexed; PLAT, platinum; VNB, vinorelbine.

4. Fazit der Autoren: The results of the review highlight that from a clinical

	<p>perspective, when examining data from patients with NSCLC, it is often difficult to distinguish between approved treatments in relation to their clinical effectiveness and so the decision about which drug to use will be based on clinicians' judgement and experience. This review highlights the fact that research in this area is now predominantly focussed on histological subpopulations of NSCLC as well as molecular profiling within the NSCLC population. Eighteen out of 23 included trials investigated the treatment of any patient with NSCLC; only recently have trials included and/or reported their results using subpopulations. Recruitment into NSCLC trials will continue to change dramatically over the coming years when further subpopulations are taken into consideration and targeted agents are introduced.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>Der NICE Bericht ist die Langversion zu Pilkington et al. 2015</p>
<p>Zhang L et al., 2014 [54].</p> <p>Antiangiogenic Agents Combined with Chemotherapy in the First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Overall and Histology Subgroup-Specific Meta-Analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This study investigated the overall and histology subtype-specific results of antiangiogenic agents combined with chemotherapy versus chemotherapy alone for the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC patients Intervention / Komparator: antiangiogenic agents plus chemotherapy with chemotherapy alone for first-line treatment Endpunkte: survival endpoints in terms of tumor response rate, PFS, and overall survival (OS); toxicity endpoints in terms of grade 3/4 hematologic laboratory abnormalities and grade 3/4 general non-hematologic toxicities. Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Literaturrecherche aber Zeitraum nicht angegeben. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 randomized controlled trials comprising 5,451 patients were included</p>

Table 1. Characteristics of the included trials

Study	Antiangiogenic agents	Target	Dosage	Regimen	Number of patients	Median age, years	Disease stage	ECOG PS	Region	Non-squamous, %	Follow-up time, months
Sandler et al. [16]	bevacizumab	VEGFR-1	15 mg/kg	bevacizumab + CP	417	NA	IIIB/IV	0-1	North/South America	100	19
Reck et al. (AVALI) [17]	bevacizumab	VEGFR-1	7.5 mg/kg	bevacizumab + CCG	345	57	IIIB/IV	0-1	worldwide	100	33
Niho et al. (JO19907) [18]	bevacizumab	VEGFR-1	15 mg/kg	CCG + placebo bevacizumab + CP	347 121	59 61	IIIB/IV	0-1	Japan	100 100	34
Johnson et al. [9]	bevacizumab	VEGFR-1	15 mg/kg	bevacizumab + CP	59	60	IIIB/IV	0-2	North America	100	57.8
Zhou et al. (BEYOND) [19]	bevacizumab	VEGFR-1	15 mg/kg	bevacizumab + CP	32	NA	-	0-1	China	91.4	-
Han et al. [20]	endostar	neovascular endothelial cells	7.5 mg/m ² /d	CP + placebo endostar + CP	138 138	NA 49	IIIB/IV	0-2	China	100 62.3	38
Goss et al. (BR24) [14]	cediranib	VEGFR-1,2,3, PDGFR, FGFR	30 mg/d	CP + placebo cediranib + CP	61 126	38 60	IIIB/IV	0-1	worldwide	77 81	24
Dy et al. (N0528) [21]	cediranib	VEGFR-1,2,3, PDGFR, FGFR	30 mg/d	CP + placebo cediranib + CG	125 58	58 65	IIIB/IV	0-1	North America	74 84.5	51
Scagliotti et al. (MONET1) [22]	motesanib	VEGFR-1,2,3, PDGFR, Kit	125 mg/d	motesanib + CP	29	64	IIIB/IV	0-1	Europe, East Asia	100	41
Scagliotti et al. [15]	sorafenib	VEGFR-2,3, PDGFR-β, Flt-3, c-Kit	400 mg bid	sorafenib + CP	549	60	IIIB/IV	0-1	worldwide	100	20
Wang et al. [23]	sorafenib	VEGFR-2,3, PDGFR-β, Flt-3, c-Kit	400 mg bid	sorafenib + CCG	462	63	IIIB/IV	0-1	China	75	40
Paz-Ares et al. [24]	sorafenib	VEGFR-2,3, PDGFR-β, Flt-3, c-Kit	400 mg bid	CCG + placebo sorafenib + CCG	12 385	56 60	IIIB/IV	0-1	Europe, Asia	83.3 100	38
Heymach et al. [25]	vandetanib	VEGFR-2,3, EGFR, RET	300 mg/d	vandetanib + CP	387	58	IIIB/IV	0-1	Europe, North America, South Africa	100	32

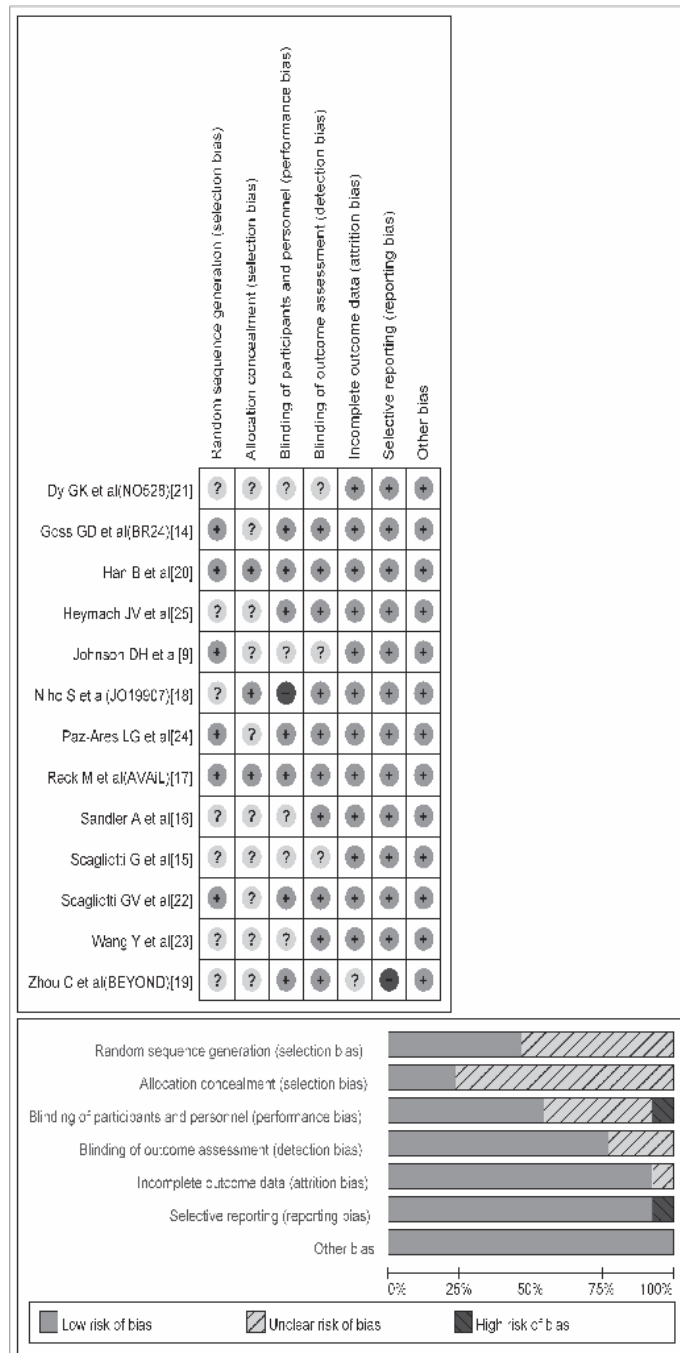
VEGFR = Vascular endothelial growth factor receptor, PDGFR = platelet-derived growth factor receptor, FGFR = fibroblast growth factor receptor, EGFR = epidermal growth factor receptor, bid = twice daily, CP = carboplatin and paclitaxel, CG = carboplatin and gemcitabine, CCG = cisplatin and gemcitabine, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, NA = not available, PS = performance status.

Qualitätsbewertung der Studien: The risk of bias in each trial was assessed according to Cochrane methodology, considering randomization, allocation concealment, blinding, completeness of follow-up, selective reporting, and other biases. A forest plot demonstrating the risks of bias was generated by Review Manager.

3. Ergebnisdarstellung

Qualität der Studien: In general, the overall methodological quality of the included studies was good. All the included trials applied randomization, but 7 of them did not describe the method of the sequence generation process for randomization. 10 trials did not report adequate concealment of the allocation of outcome

assessments, which might bring selective bias in these trials. Of the 13 included studies, 7 studies applied the method of blinding, 5 did not mention blinding, and 1 was an open-label study. Without double-blinding, high performance bias may appear. Most of the trials mentioned the missing of outcome data; however, the reasons and the proportions of the missing data were unlikely to be related to the true outcomes of the survival and adverse effects. 1 trial did not report the prespecified primary outcome in the present publication, which may produce reporting biases.



- The meta-analysis showed a higher response rate (risk ratio (RR) 0.63, 95% confidence interval (CI) 0.53–0.74) and a significantly prolonged PFS (hazard ratio (HR) 0.75, 95% CI 0.66–0.85) and OS (HR 0.92, 95% CI 0.86–0.98) in

	<p>the groups combining antiangiogenic agents with chemotherapy versus the chemotherapy alone groups.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In the histology subgroup analysis, treatment with antiangiogenic agents plus chemotherapy significantly improved the RR, PFS, and OS as compared with the chemotherapy groups in patients with nonsquamous NSCLC, but not in those with squamous NSCLC. • The risk of grade 3/4 thrombocytopenia, hypertension, bleeding, proteinuria, rash, diarrhea, fatigue, headache, anorexia, and febrile neutropenia was significantly increased in the antiangiogenic agent combination groups as compared with the chemotherapy groups <p>4. Fazit der Autoren: Our findings demonstrated that the use of antiangiogenic agents in addition to chemotherapy is a valid option for the first-line treatment of advanced NSCLC, but only in the nonsquamous-cell carcinoma population. However, future clinical studies are still needed to further analyze the efficiency of antiangiogenic agent-based therapies according to subgroups of nonsquamous-histology NSCLC, namely the large-cell and adenocarcinoma histology subgroups. Moreover, biomarkers for selecting patients more suitable for the treatment with antiangiogenic agents also need to be identified in the future.</p>
<p>Yan H et al., 2015 [52].</p> <p>The Efficacy of synchronous Combination of Chemotherapy and EGFR TKIs for the First-Line Treatment of NSCLC: A Systematic Analysis.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This systematic review was conducted to compare the efficacy and safety of the synchronous combination of these two treatments with EGFR TKIs or chemotherapy alone in advanced NSCLC.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: NSCLC patients</p> <p>Intervention/Komparator: combination of EGFR TKIs and chemotherapy by synchronous mode vs. EGFR TKIs or chemotherapy alone as the first-line treatment</p> <p>Endpunkte: OS or PFS</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Literaturrecherche bis 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): A total of 6 randomized controlled trials (RCTs) including 4675 patients were enrolled in the systematic review</p> <p>Five studies compared combination therapy with chemotherapy alone, and two studies compared combination therapy with EGFR TKI monotherapy, and one study compared the efficacy between the three groups. In the six studies, the chemotherapy regimens included gemcitabine/ cisplatin, paclitaxel/carboplatin, and gemcitabine alone,</p>

	<p>whereas the EGFR TKIs applied in the six studies were gefitinib and erlotinib.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The quality of the inclusive RCTs was evaluated according to the Cochrane Handbook</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> The meta-analysis demonstrated that the synchronous combination group of chemotherapy and EGFR TKIs did not reach satisfactory results; there was no significant difference in overall survival (OS), time to progression (TTP) and objective response rate (ORR), compared with monotherapy (OS: HR = 1.05, 95%CI = 0.98–1.12; TTP: HR = 0.94, 95%CI = 0.89–1.00; ORR: RR = 1.07, 95%CI = 0.98–1.17), and no significant difference in OS and progression-free survival (PFS), compared with EGFR TKIs alone (OS: HR = 1.10, 95% CI = 0.83–1.46; PFS: HR = 0.86, 95% CI = 0.67–1.10). The patients who received synchronous combined therapy presented with increased incidences of grade 3/4 anemia (RR = 1.40, 95% CI = 1.10–1.79) and rash (RR = 7.43, 95% CI = 4.56–12.09), compared with chemotherapy, grade 3/4 anemia (RR = 6.71, 95% CI = 1.25–35.93) and fatigue (RR = 9.60, 95% CI = 2.28–40.86) compared with EGFR TKI monotherapy compared with chemotherapy, grade 3/4 anemia (RR = 6.71, 95% CI = 1.25–35.93) and fatigue (RR = 9.60, 95% CI = 2.28–40.86) compared with EGFR TKI monotherapy <p>4. Fazit der Autoren: The synchronous combination of chemotherapy and TKIs is not superior to chemotherapy or EGFR TKIs alone for the first-line treatment of NSCLC.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med the studies did not report the data of patients with EGFR mutations, EGFR wild-type, adenocarcinoma and squamous cell carcinoma.</p>
<p>Xiao HQ et al., 2016 [50]. Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and</p>	<p>1. Fragestellung To assess the efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) through a trial-level meta-analysis.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: <u>chemotherapy-naïve</u> advanced nonsquamous NSCLC patients</p> <p>Intervention/ Komparator: Trials that investigating PPC or comparing efficacy of PPC with other platinum-based doublet chemotherapy</p> <p>Endpunkte: ORR, PFS; OS</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Literaturrecherche zwischen 1990 und 2015</p>

<p>meta-analysis <u>Siehe auch:</u> Zhou JG et al. 2015 [57].</p> <p>Treatment on advanced NSCLC: platinum-based chemotherapy plus erlotinib or platinum-based chemotherapy alone? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials</p>	<p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): A total of 2,551 patients with advanced nonsquamous NSCLC from 10 trials</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Mittels Jadad scale.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Qualität der Studien: Four of the included trials did not mention the blinding of allocation clearly in the randomization process and thus had Jadad scores of 3.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall, a total of 1,565 patients with advanced nonsquamous NSCLC receiving PPC and 986 with other platinum-based doublet chemotherapy were included; the pooled median PFS and OS were 5.7 and 16.05 months, respectively. • A total of 680 patients from seven trials receiving PPC as first-line chemotherapy were included for ORR analysis. The pooled overall response rate was 37.8% (95% CI: 31.7%–44.3%). There was significant heterogeneity between the trials ($I^2=56.9%$, $P=0.031$), and the pooled overall response was performed using a random-effects model. • All of the four RCTs reported OS data. The pooled results demonstrated that PPC significantly improved OS in comparison with other platinum-based doublet chemotherapy treatments (0.86, 95% CI: 0.77–0.97, $P=0.01$) using a fixed-effects model ($I^2=0%$, $P=0.65$). • Two of four RCTs reported PFS data. The pooled hazard ratio for PFS demonstrated that PPC tends to improve PFS by giving HR 0.90(not significant), compared with other platinum-based doublet chemotherapy in advanced nonsquamous NSCLC patients. There was no significant heterogeneity between trials ($I^2=0%$, $P=0.95$), and the pooled HR for PFS was performed by using fixed-effects model. <hr/> <p>5. Fazit der Autoren: In conclusion, pemetrexed plus platinum doublet regimen is an efficacious treatment for advanced nonsquamous NSCLC patients. Our findings support the use of pemetrexed plus platinum doublet regimens as first-line treatment in advanced nonsquamous NSCLC patients because of its potential survival benefits. Further investigation of this regimen as first-line treatment in nonsquamous NSCLC patients is still warranted.</p>
<p>Zhou JG et al. 2015 [57].</p> <p>Treatment on advanced NSCLC: platinum-based chemotherapy plus erlotinib or platinum-based chemotherapy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to assess the potential of erlotinib plus platinum based chemotherapy relative to platinum-based chemotherapy alone for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC</p> <p>Intervention: erlotinib plus platinum-based chemotherapy</p> <p>Komparator: platinum-based chemotherapy alone</p>

alone? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

Siehe auch: **Wang F et al., 2012 [48].**

Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials

Endpunkte: OS, ORR, PFS

Suchzeitraum: 2000-2014

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias. Mittlere bis gute Qualität.

3. Ergebnisdarstellung

Qualität der Studien:

b

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
D.H.L 2013	+	+	+	+	+	?	?
E.B 2013	+	+	+	+	?	+	?
F.C 2010	+	+	+	+	+	?	?
R.S.H 2005	+	+	+	+	?	?	?
T.E.S 2011	+	+	+	+	?	+	?
T.S.K.M 2009	+	+	+	+	+	?	+
U.G 2007	+	+	+	+	+	?	?
Y.L.W 2013	+	+	+	+	+	+	+

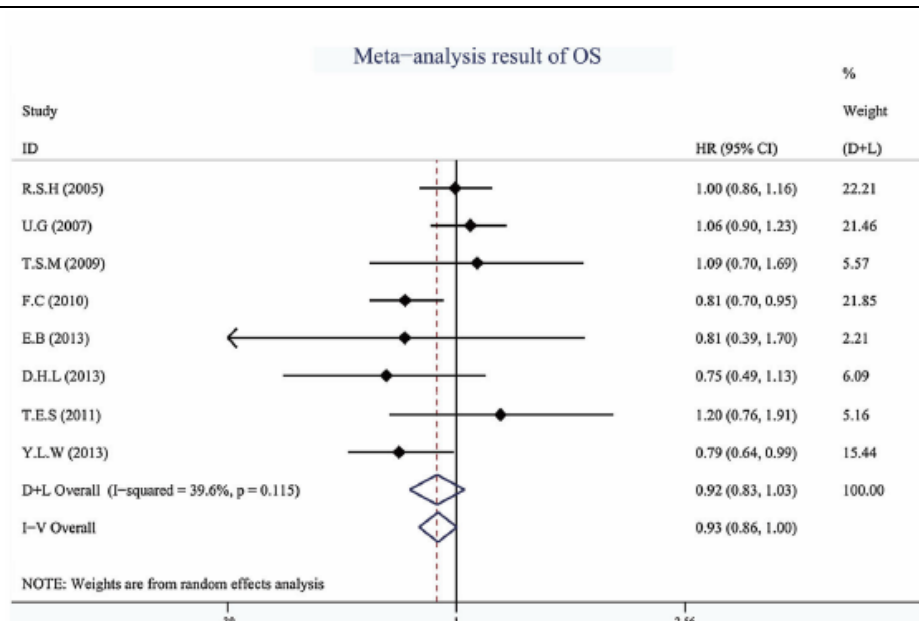
Table 1 Main characteristics of the studies

References	Phase	Line of treat	Intervention regimen	Control regimen	Participants	Median age (years)	Stage IIB (n, %)	PPS HR (95 % CI)	OS HR (95 % CI)
Herbst et al. [26]	III	I	Erl 150 mg/day plus Car AUC = 6 D1 and Pac 200 mg/m ² D1	Car AUC = 6 D1 and Pac 200 mg/m ² D1, 6 cycle	180/164	62.6/62.7	84 (46.7)/96 (58.5)	NG	0.99 (0.86–1.16)
Gatzemeier et al. [25]	III	NG	Erl 150 mg/day plus (Gem 1,250 mg/m ² D1,8 and Cis 80 mg/m ² D1)*6 cycles	Gem 1,250 mg/m ² D1,8 and Cis 80 mg/m ² D1)*6 cycles	579/580	61/60	242 (41.8)/225 (38.8)	0.98 (0.86–1.11)	1.06 (0.90–1.23)
Mok et al. [24]	II	I	Erl 150 mg/day plus (Gem 1,250 mg/m ² D1,8 and either Cis75 mg/m ² D1 or Car AUC = 5, D1)	Gem 1,250 mg/m ² D1,8 and either Cis75 mg/m ² D1 or Car AUC = 5, D1)	57.5/57	76/78	13 (17.1)/16 (20.5)	0.71 (0.62–0.82)	1.09 (0.70–1.69)
Cappuzzo et al. [23]	III	I	Erl 150 mg/day plus select one of seven standard chemotherapy regimens	Cis75 mg/m ² D1 or Car AUC = 5, D1	438/451	60/60	116 (26.5)/109 (24.2)	NG	0.81 (0.70–0.95)
Boutisikou et al. [21]	III	NG	Erl 150 mg/day plus (Doc 100 mg/m ² and Car AUC = 5.5 q28d*4	Doc 100 mg/m ² and Car AUC = 5.5 q28d*4	52/61	62.5/65	13 (25.0)/10 (16.4)	NG	0.81 (0.39–1.70)
Lee et al. [20]	II	2	Erl 150 mg/day plus Pem 500 mg/m ² D1 q21d	Pem 500 mg/m ² D1 q21d	78/80	55.8/55.9	6 (7.7)/11 (13.8)	0.58 (0.39–0.85)	0.75 (0.49–1.13)
Stinchcombe et al. [22]	II	I	Erl 150 mg/day plus Gem 1,200 mg/m ² D1,8 q21d	Gem 1,200 mg/m ² D1,8 q21d	51/44	78/74	10 (19.6)/11 (25.0)	0.87 (0.60–1.27)	1.20 (0.76–1.91)
Wu et al. [3]	III	I	Erl 150 mg/day plus Gem 1,250 mg/m ² D1,8, six cycles and Car AUC = 5 or Cis 75 mg/m ² , D1	Gem 1,250 mg/m ² , d1,8, six cycles and Car AUC = 5 or Cis 75 mg/m ² , D1	226/255	59/57.3	21 (9.3)/24 (10.7)	0.57 (0.47–0.69)	0.79 (0.64–0.99)

E erlotinib, G gemcitabine, D docetaxel, P_r pralatrexate, C_r carboplatin, V vinorelbine, Ci cisplatin, P_a paclitaxel, P_e pemetrexed, NG not given, OSR one-year survival rates, ORR objective response rate

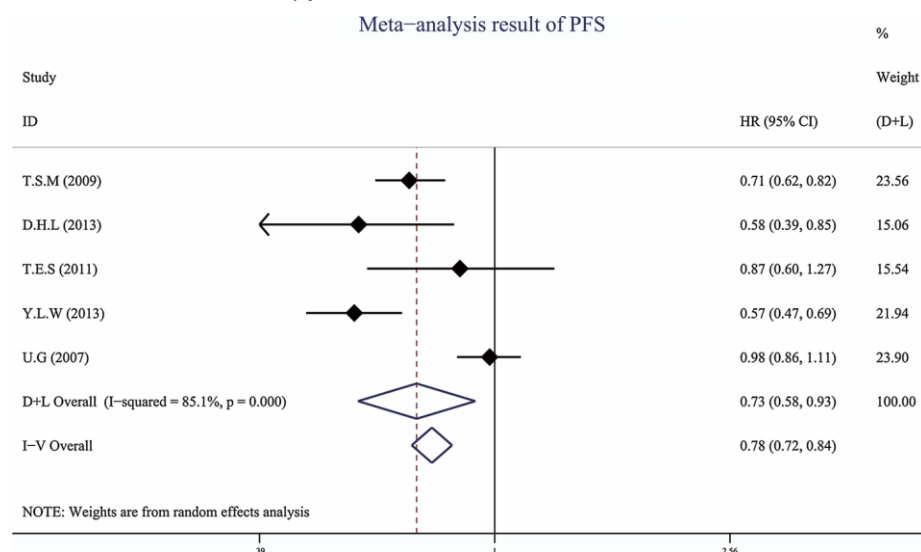
Overall survival:

A total of eight RCTs regarding OS were incorporated into this meta-analysis. The heterogeneity test indicated that a fixed effect model could be selected ($I^2 = 39.6\%$, $P = 0.115$). The pooled results showed that there was no significant difference between the two groups (HR 0.93; 95 % CI 0.86, 1.00; $P = 0.170$)



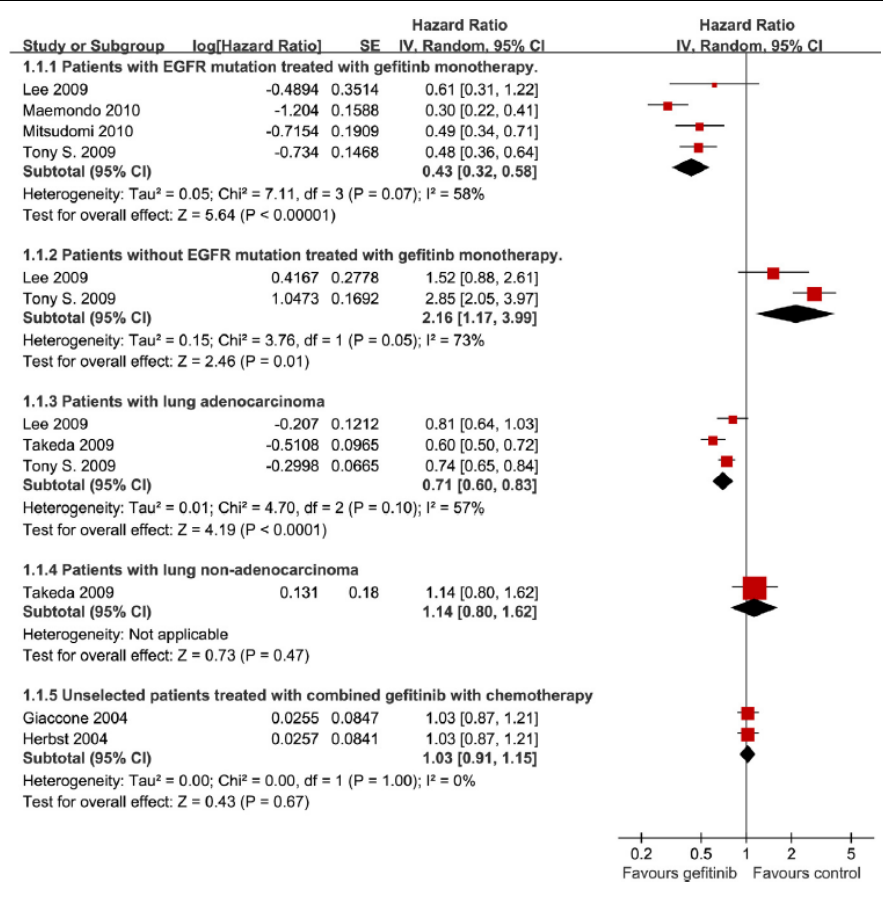
PFS:

The heterogeneity test indicated that a random effect model could be selected ($I^2 = 85.1\%$, $P < 0.0001$). The meta-analysis showed that the pooled HR was 0.73 (95% CI = 0.58, 0.93), $P = 0.009$ and without statistical significance was identified in terms of the erlotinib platinum-based chemotherapy regimen relative to the platinum-based chemotherapy alone



4. Fazit der Autoren: In summary, the current available evidence suggests that erlotinib lacks the potential to improve OS. PFS and objective response rate could be improved by using erlotinib plus chemotherapy in patients with advanced NSCLC. Finally, smoking status and histological type are important evaluation factors that should be considered for evaluating clinical therapy and prognosis. This is a systematic review and meta-analysis to further evaluate the efficacy of erlotinib plus platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC. The present systematic review and meta-analysis suggested that erlotinib combined with platinum-based chemotherapy was beneficial for advanced NSCLC patient with

	EGFR mutation compared with platinum-based chemotherapy alone regime.																																																																																																																																																																																																																									
<p>Wang F et al., 2012 [48].</p> <p>Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials</p> <p>Sheng Z et al., 2015 [44].</p> <p>EGFR-TKIs combined with chemotherapy versus EGFR-TKIs single agent as first-line treatment for molecularly selected patients with non-small cell lung cancer</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To define the efficacy of gefitinib in <u>chemotherapy-naive</u> patients with advanced non-small cell lung cancer, we carried out a meta-analysis of randomized controlled trials.</p>																																																																																																																																																																																																																									
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC, patients with known EGFRmutation status Intervention: gefitinib therapy as first-line treatment Komparator: conventional therapy Endpunkte: PFS, OS Suchzeitraum: bis 01/2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Ptienten (Gesamt): 7 (4656) Qualitätsbewertung der Studien: criterions: (1) generation of allocation concealment, (2) description of drop-outs, (3) masking of randomisation, intervention, outcome assessment, (4) intention-to-treat analyses, (5) final analysis reported. Each criterion was rated as yes, no or unclear. Heterogenitätsuntersuchungen: I^2</p>																																																																																																																																																																																																																									
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Characteristics of included studies</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">References</th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="2">Gender (%)</th> <th rowspan="2">Age (year)</th> <th rowspan="2">Therapy regimen</th> <th rowspan="2">Patient selection*</th> <th rowspan="2">Publication status</th> <th rowspan="2">Follow-up period</th> <th rowspan="2">Ethnicity</th> </tr> <tr> <th>Male</th> <th>Female</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="10">Gefitinib monotherapy versus platinum-doublet chemotherapy</td> </tr> <tr> <td>[14]</td> <td>E</td> <td>115</td> <td>36.8</td> <td>63.2</td> <td>63.9 ± 7.7</td> <td>G</td> <td>Yes</td> <td>Published</td> <td>527 days</td> <td>Asian</td> </tr> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>115</td> <td>36.0</td> <td>64.0</td> <td>62.6 ± 8.9</td> <td>PC ≥ 3 cycles</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>[11]</td> <td>E</td> <td>86</td> <td>31.4</td> <td>68.6</td> <td>64 (34–74)</td> <td>G</td> <td>Yes</td> <td>Published</td> <td>81 days</td> <td>Asian</td> </tr> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>86</td> <td>30.2</td> <td>69.8</td> <td>64 (41–75)</td> <td>CD × (3–6) cycles</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>[16]</td> <td>E</td> <td>609</td> <td>20.5</td> <td>79.5</td> <td>57 (24–84)</td> <td>G</td> <td>Yes</td> <td>Published</td> <td>5.6 months</td> <td>Asian</td> </tr> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>608</td> <td>20.9</td> <td>79.1</td> <td>57 (25–84)</td> <td>PC × 6 cycles</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>[15]</td> <td>E</td> <td>159</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>G</td> <td>Yes</td> <td>Abstract</td> <td>–</td> <td>Asian</td> </tr> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>150</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>GC × 9 cycles</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Gefitinib combined with systemic chemotherapy</td> </tr> <tr> <td>[10]</td> <td>E₁</td> <td>365</td> <td>72.1</td> <td>27.9</td> <td>61 (31–85)</td> <td>(GC + G) × 6 cycles, then G</td> <td>No</td> <td>Published</td> <td>15.9 months</td> <td>White†</td> </tr> <tr> <td></td> <td>E₂</td> <td>365</td> <td>76.7</td> <td>23.3</td> <td>59 (34–83)</td> <td>(GC + G) × 6 cycles, then G</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>363</td> <td>72.2</td> <td>27.8</td> <td>61 (33–81)</td> <td>GC × 6 cycles</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>[9]</td> <td>E₁</td> <td>347</td> <td>59.9</td> <td>40.1</td> <td>62 (26–82)</td> <td>(PC + G) × 6 cycles, then G</td> <td>No</td> <td>Published</td> <td>>12 months</td> <td>White†</td> </tr> <tr> <td></td> <td>E₂</td> <td>345</td> <td>57.7</td> <td>42.3</td> <td>61 (27–86)</td> <td>(PC + G) × 6 cycles, then G</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>345</td> <td>61.4</td> <td>38.6</td> <td>63 (31–85)</td> <td>PC × 6 cycles</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Gefitinib sequential therapy after chemotherapy</td> </tr> <tr> <td>[13]</td> <td>E</td> <td>300</td> <td>64.0</td> <td>36.0</td> <td>62 (25–74)</td> <td>PD × 3 cycles, then G</td> <td>No</td> <td>Published</td> <td>2 years</td> <td>Asian</td> </tr> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>298</td> <td>64.1</td> <td>35.5</td> <td>63 (35–74)</td> <td>PD × 6 cycles</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>G, continued gefitinib; PC, paclitaxel carboplatin; CD, cisplatin docetaxel; GC, gemcitabine cisplatin; PD, continued platinum-doublet chemotherapy. * Patients were selected molecularly or clinically. † Most patients.</p> <p>PFS</p>	References	n	Gender (%)		Age (year)	Therapy regimen	Patient selection*	Publication status	Follow-up period	Ethnicity	Male	Female	Gefitinib monotherapy versus platinum-doublet chemotherapy										[14]	E	115	36.8	63.2	63.9 ± 7.7	G	Yes	Published	527 days	Asian		C	115	36.0	64.0	62.6 ± 8.9	PC ≥ 3 cycles					[11]	E	86	31.4	68.6	64 (34–74)	G	Yes	Published	81 days	Asian		C	86	30.2	69.8	64 (41–75)	CD × (3–6) cycles					[16]	E	609	20.5	79.5	57 (24–84)	G	Yes	Published	5.6 months	Asian		C	608	20.9	79.1	57 (25–84)	PC × 6 cycles					[15]	E	159	–	–	–	G	Yes	Abstract	–	Asian		C	150	–	–	–	GC × 9 cycles					Gefitinib combined with systemic chemotherapy										[10]	E ₁	365	72.1	27.9	61 (31–85)	(GC + G) × 6 cycles, then G	No	Published	15.9 months	White†		E ₂	365	76.7	23.3	59 (34–83)	(GC + G) × 6 cycles, then G						C	363	72.2	27.8	61 (33–81)	GC × 6 cycles					[9]	E ₁	347	59.9	40.1	62 (26–82)	(PC + G) × 6 cycles, then G	No	Published	>12 months	White†		E ₂	345	57.7	42.3	61 (27–86)	(PC + G) × 6 cycles, then G						C	345	61.4	38.6	63 (31–85)	PC × 6 cycles					Gefitinib sequential therapy after chemotherapy										[13]	E	300	64.0	36.0	62 (25–74)	PD × 3 cycles, then G	No	Published	2 years	Asian		C	298	64.1	35.5	63 (35–74)	PD × 6 cycles			
References	n			Gender (%)								Age (year)	Therapy regimen	Patient selection*	Publication status	Follow-up period	Ethnicity																																																																																																																																																																																																									
		Male	Female																																																																																																																																																																																																																							
Gefitinib monotherapy versus platinum-doublet chemotherapy																																																																																																																																																																																																																										
[14]	E	115	36.8	63.2	63.9 ± 7.7	G	Yes	Published	527 days	Asian																																																																																																																																																																																																																
	C	115	36.0	64.0	62.6 ± 8.9	PC ≥ 3 cycles																																																																																																																																																																																																																				
[11]	E	86	31.4	68.6	64 (34–74)	G	Yes	Published	81 days	Asian																																																																																																																																																																																																																
	C	86	30.2	69.8	64 (41–75)	CD × (3–6) cycles																																																																																																																																																																																																																				
[16]	E	609	20.5	79.5	57 (24–84)	G	Yes	Published	5.6 months	Asian																																																																																																																																																																																																																
	C	608	20.9	79.1	57 (25–84)	PC × 6 cycles																																																																																																																																																																																																																				
[15]	E	159	–	–	–	G	Yes	Abstract	–	Asian																																																																																																																																																																																																																
	C	150	–	–	–	GC × 9 cycles																																																																																																																																																																																																																				
Gefitinib combined with systemic chemotherapy																																																																																																																																																																																																																										
[10]	E ₁	365	72.1	27.9	61 (31–85)	(GC + G) × 6 cycles, then G	No	Published	15.9 months	White†																																																																																																																																																																																																																
	E ₂	365	76.7	23.3	59 (34–83)	(GC + G) × 6 cycles, then G																																																																																																																																																																																																																				
	C	363	72.2	27.8	61 (33–81)	GC × 6 cycles																																																																																																																																																																																																																				
[9]	E ₁	347	59.9	40.1	62 (26–82)	(PC + G) × 6 cycles, then G	No	Published	>12 months	White†																																																																																																																																																																																																																
	E ₂	345	57.7	42.3	61 (27–86)	(PC + G) × 6 cycles, then G																																																																																																																																																																																																																				
	C	345	61.4	38.6	63 (31–85)	PC × 6 cycles																																																																																																																																																																																																																				
Gefitinib sequential therapy after chemotherapy																																																																																																																																																																																																																										
[13]	E	300	64.0	36.0	62 (25–74)	PD × 3 cycles, then G	No	Published	2 years	Asian																																																																																																																																																																																																																
	C	298	64.1	35.5	63 (35–74)	PD × 6 cycles																																																																																																																																																																																																																				



OS

	Hazard Ratio					Hazard Ratio	
	Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI	
	1.2.1 Patients with EGFR mutation treated with gefitinib monotherapy.						
	Lee 2009	-0.1948	0.433	8.9%	0.82 [0.35, 1.92]		
	Maemondo 2010	-0.1902	0.1873	47.4%	0.83 [0.57, 1.19]		
	Mitsudomi 2010	0.4935	0.3992	10.4%	1.64 [0.75, 3.58]		
	Tony S. 2009	-0.2485	0.2233	33.3%	0.78 [0.50, 1.21]		
	Subtotal (95% CI)			100.0%	0.87 [0.68, 1.12]		
	Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.84, df = 3 (P = 0.42); I ² = 0%						
	Test for overall effect: Z = 1.08 (P = 0.28)						
	1.2.2 Patients without EGFR mutation treated with gefitinib monotherapy.						
	Lee 2009	0.1815	0.3793	23.1%	1.20 [0.57, 2.52]		
	Tony S. 2009	0.3221	0.2081	76.9%	1.38 [0.92, 2.08]		
	Subtotal (95% CI)			100.0%	1.34 [0.93, 1.91]		
	Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.11, df = 1 (P = 0.75); I ² = 0%						
	Test for overall effect: Z = 1.59 (P = 0.11)						
	1.2.3 Patients with lung adenocarcinoma						
	Herbst 2004	-0.0834	0.0854	35.5%	0.92 [0.78, 1.09]		
	Lee 2009	0.003	0.149	11.7%	1.00 [0.75, 1.34]		
	Takeda 2009	-0.2357	0.1047	23.6%	0.79 [0.64, 0.97]		
	Tony S. 2009	-0.0943	0.0943	29.1%	0.91 [0.76, 1.09]		
	Subtotal (95% CI)			100.0%	0.89 [0.81, 0.99]		
	Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.14, df = 3 (P = 0.54); I ² = 0%						
	Test for overall effect: Z = 2.21 (P = 0.03)						
	1.2.4 Patients with lung non-adenocarcinoma						
	Takeda 2009	0.2151	0.19	100.0%	1.24 [0.85, 1.80]		
	Subtotal (95% CI)			100.0%	1.24 [0.85, 1.80]		
	Heterogeneity: Not applicable						
	Test for overall effect: Z = 1.13 (P = 0.26)						
	1.2.5 Unselected patients treated with combined gefitinib with chemotherapy						
	Giaccone 2004	0.0585	0.0785	50.2%	1.06 [0.91, 1.24]		
	Herbst 2004	0.037	0.0788	49.8%	1.04 [0.89, 1.21]		
	Subtotal (95% CI)			100.0%	1.05 [0.94, 1.17]		
	Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.04, df = 1 (P = 0.85); I ² = 0%						
	Test for overall effect: Z = 0.86 (P = 0.39)						
	<p>0.2 0.5 1 2 5</p> <p>Favours gefitinib Favours control</p>						
	<p>4. Fazit der Autoren: In conclusion, first-line treatment with gefitinib conferred prolonged progression-free survival than treatment with systemic chemotherapy in a molecularly or histologically defined population of patients with non-small cell lung cancer, and improved survival in the subgroup of patients with lung adenocarcinoma.</p>						
<p>Sheng Z et al., 2015 [44]. EGFR-TKIs combined with chemotherapy versus EGFR-TKIs single agent as first-line treatment for molecularly selected patients with non-small cell lung cancer</p> <p>Petrelli F et al., 2012 [37]. Efficacy of</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>EGFR-TKIs added to chemotherapy and EGFR-TKIs single agent have been used as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer patients with and without EGFR mutations. However, direct head-to-head comparison between them is still lacking. We performed indirect comparisons to assess the treatment effects of EGFR-TKIs added to chemotherapy versus EGFR-TKIs alone via common comparator of standard chemotherapy in both subgroups.</p>						
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV) Intervention: first-generation EGFR-TKIs (erlotinib or gefitinib) Komparator: control: standard platinum doublet chemotherapy as firstline treatment Endpunkte: PFS, OS Suchzeitraum: bis 09/2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Ptienten (Gesamt): 12 (2031) Qualitätsbewertung der Studien: Two reviewers (Z.X.S. and Y.X.Z.)</p>						

EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With EGFR-Mutated Non-Small- Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 13 Randomized Trials

independently assessed the quality of selected studies using the following criteria: (1) generation of allocation concealment, (2) description of dropouts, (3) masking of randomization, intervention, outcome assessment, and (4) intention-to-treat (ITT) analyses. Each criterion was rated as yes, no, or unclear.

Heterogenitätsuntersuchungen: I^2

3. Ergebnisdarstellung

Table 1 Demographic characteristics of patients

Study name (Ref)	No. of EGFR ⁻	No. of EGFR ⁺	Therapy regimen	EGFR assessment method
<i>EGFR-TKIs versus Chemotherapy</i>				
First-SIGNAL [3]	54	43	Gefitinib versus CisG	Direct sequencing
IPASS [4, 5]	176	261	Gefitinib versus CP	ARMS
WJTOG3405 [6, 7]	0	172	Gefitinib versus CisD	Direct sequencing, PCR clamp
NEJ002 ^b [8, 9]	0	228	Gefitinib versus CP	PCR clamp
GTOWG ^a [10]	75	10	Erlotinib versus CV	Direct sequencing
TORCH [11]	236	39	Erlotinib versus CisG	Direct sequencing/fragment analysis/MS
EURTAC [12]	0	173	Erlotinib versus platinum-G or platinum-D	Direct sequencing
OPTIMAL [13, 14]	0	154	Erlotinib versus CG	Direct sequencing
<i>EGFR-TKIs + Chemotherapy</i>				
INTACT 1 [15, 16]	280	32	Gefitinib + CisG versus CisG	Direct sequencing
INTACT 2 [16, 17]			Gefitinib + CP versus CP	
TALENT [18, 19]	NA	NA	Erlotinib + CisG versus CisG	NA
TRIBUTE [20]	198	29	Erlotinib + CP versus CP	Direct sequencing

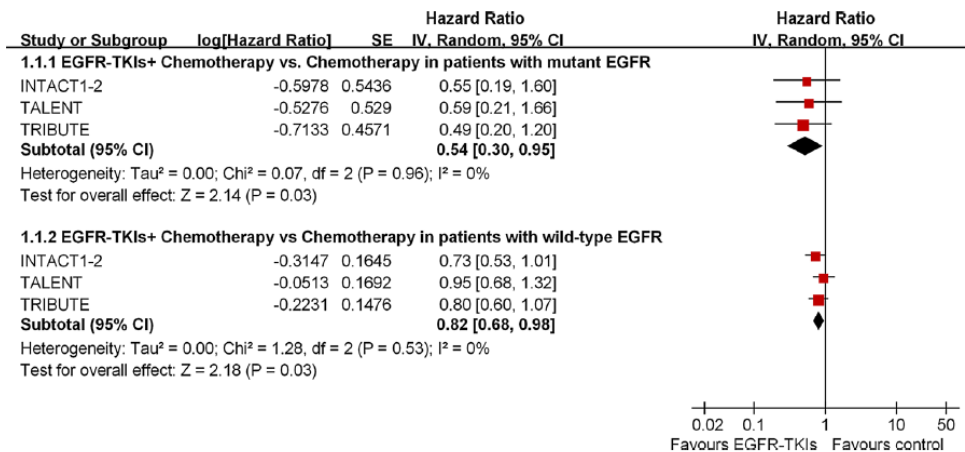
ARMS amplification refractory mutation system, CisG cisplatin-gemcitabine, CP carboplatin-paclitaxel, CV carboplatin-vinorelbine, CisD cisplatin-docetaxel, CG carboplatin-gemcitabine, G gemcitabine, D docetaxel, EGFR⁺ presence of epidermal growth factor receptor mutation, EGFR⁻ absence of epidermal growth factor receptor mutation, NA not available, PCR polymerase chain reaction. EGFR mutation based on exon 19 and exon 21 only

^a Trials reported in abstract format

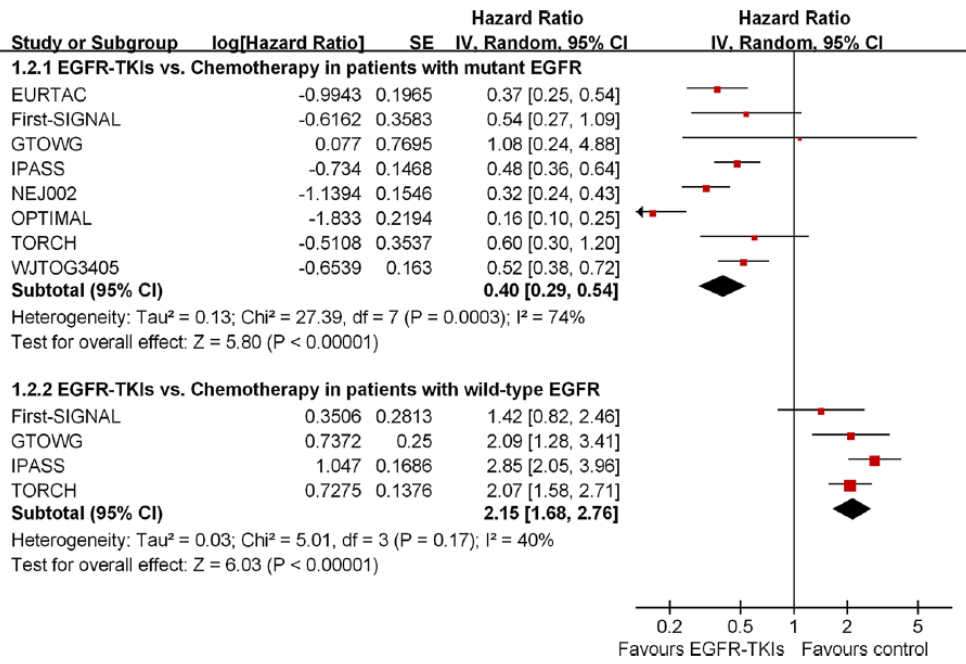
^b Median age not available; mean age calculated instead

PFS

Meta-analysis of the treatment effects (**EGFR-TKIs added to chemotherapy versus chemotherapy alone**) on progression-free survival (PFS) in previously untreated advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations. HR hazard ratio, CI 95 % confidence interval. Random, random-effects model

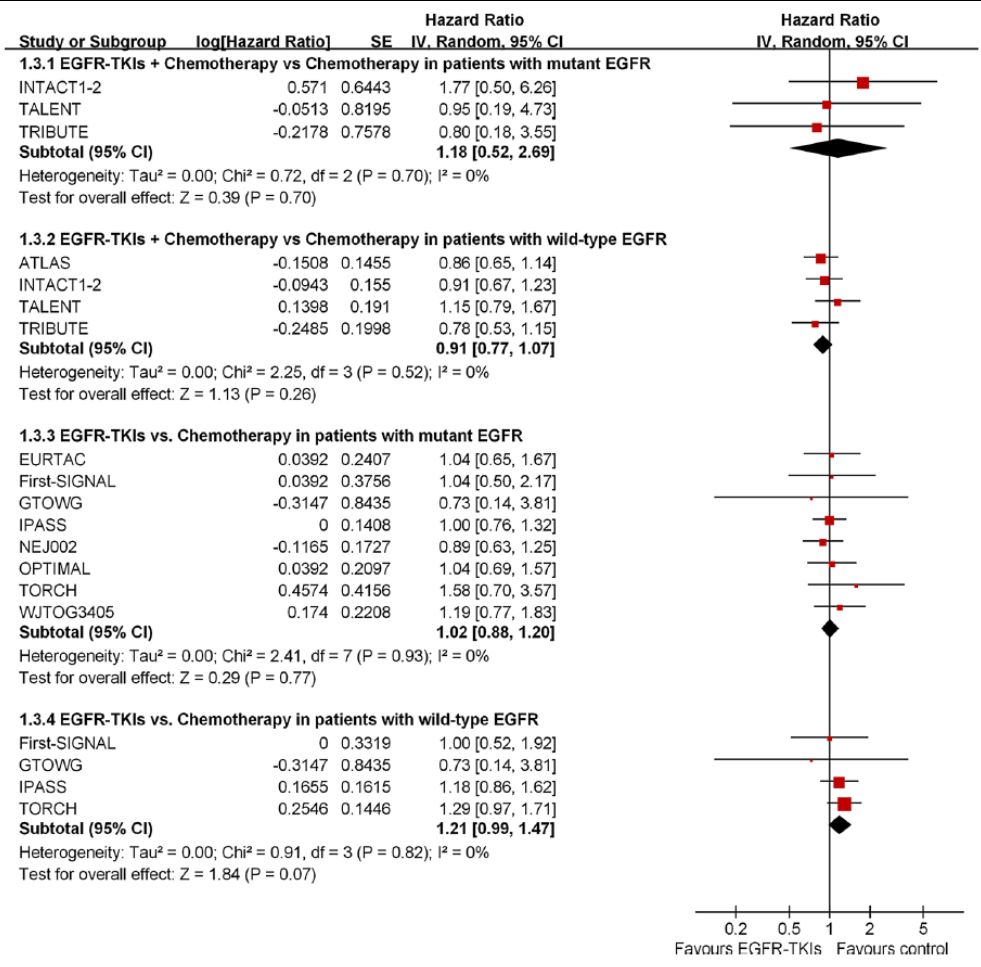


Meta-analysis of the treatment effects (**EGFR-TKIs single agent versus chemotherapy**) on progressionfree survival (PFS) in previously untreated advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations. HR hazard ratio, CI 95 % confidence interval. Random, random-effects model

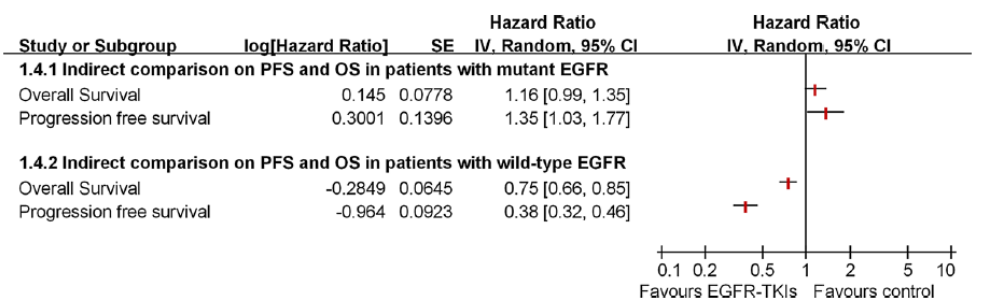


OS

Meta-analysis of the treatment effects (EGFR-TKIs arms versus chemotherapy) on overall survival (OS) in previously untreated advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations. HR hazard ratio, CI 95 % confidence interval. Random, random-effects model



Indirect comparison of chemotherapy added to EGFR-TKIs versus EGFR-TKIs single agent on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in previously untreated advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations. HR hazard ratio, CI 95 % confidence interval. Random, random-effects model

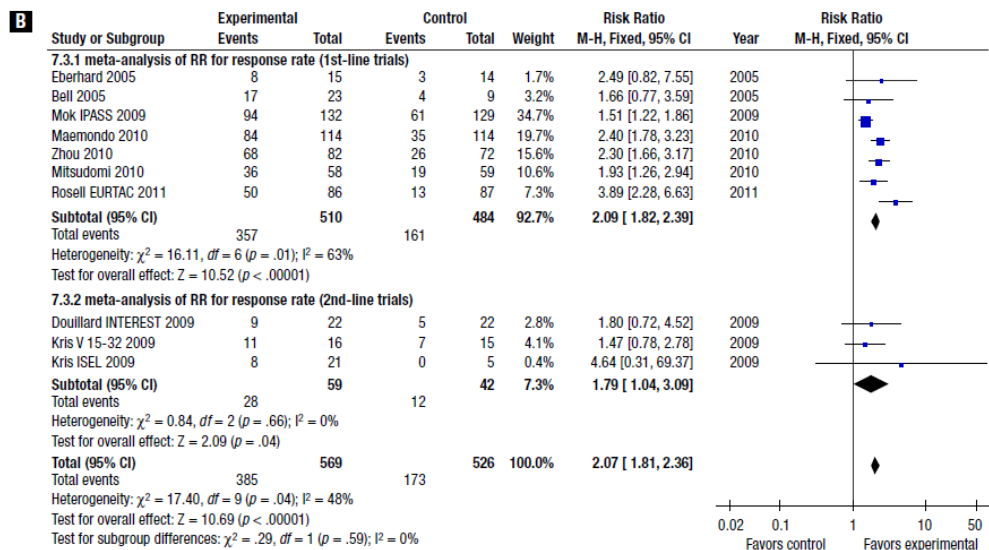
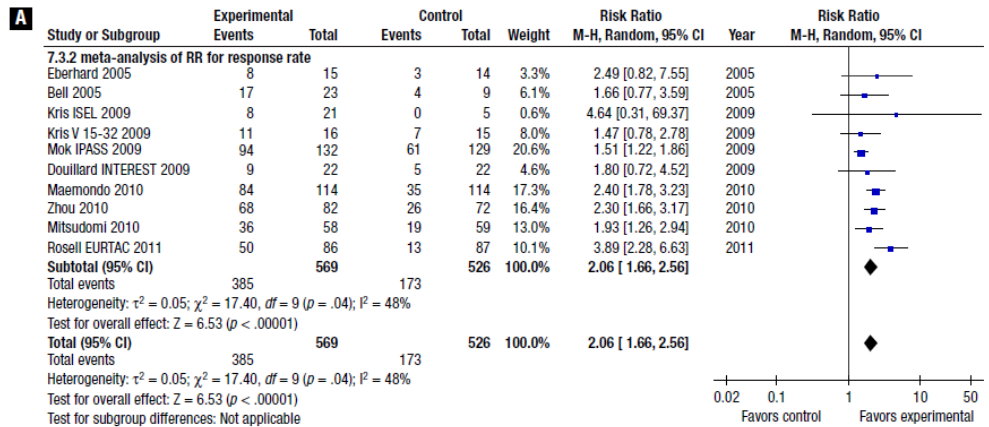


4. Fazit der Autoren: In summary, addition of chemotherapy to EGFR-TKIs as first-line treatment did confer an additive benefit over EGFR-TKIs alone in patients with wild-type EGFR tumors, but was inferior to EGFR-TKIs alone in patients with mutant EGFR tumors.

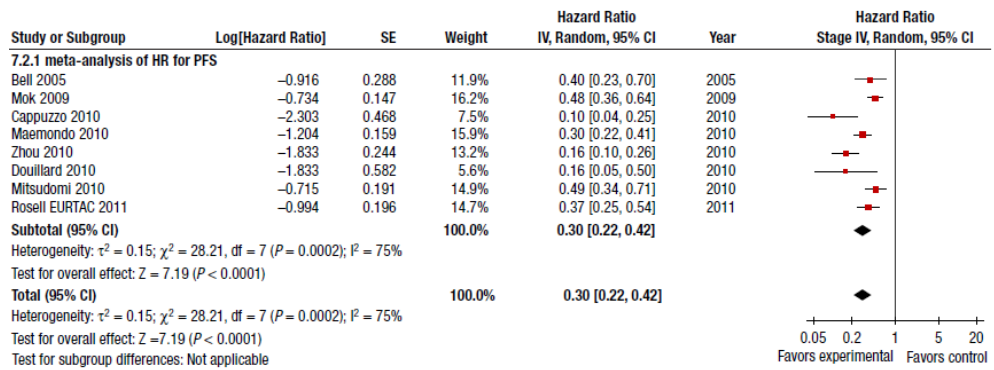
Petrelli F et al., 2012 [37].
Efficacy of

1. Fragestellung
Advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring activating mutations of epidermal growth factor receptor (EGFR) are particularly sensitive to tyrosine kinase inhibitors (TKIs), namely erlotinib and gefitinib. The purpose of

<p>EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With EGFR-Mutated Non-Small- Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 13 Randomized Trials</p> <p>OuYang P-Y et al., 2013 [36].</p> <p>Combination of EGFR-TKIs and Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced NSCLC: A Meta-Analysis</p>	<p>this metaanalysis was to evaluate the benefit of EGFR TKIs in EGFR-mutated NSCLCs.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: previously <u>untreated</u> or pretreated patients with advanced/ metastatic NSCLC subpopulation of patients carrying an activating <i>EGFR</i> mutation (mainly exon 19 deletions or exon 21 point mutations)</p> <p>Intervention: gefitinib or erlotinib (either in the first-line setting or in subsequent treatment settings)</p> <p>Komparator: chemotherapy, placebo, or best supportive care</p> <p>Endpunkte: objective response rate, PFS, and OS</p> <p>Suchzeitraum: bis 08/2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Ptienten (Gesamt): 14 (10433)</p> <ul style="list-style-type: none"> • N=8 first line • N=1 maintenance • N=4 second line <p>Qualitätsbewertung der Studien: keine Angaben</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: I^2 statistic</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><i>Studiencharakteristika vgl. Anlage</i></p> <p>ORR (all trials and treatment line)</p>



PFS (all trials)



OS

Study or Subgroup	Log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI	Year	Hazard Ratio Stage IV, Fixed, 95% CI
7.1.2 meta-analysis of HR for OS						
Tsao 2005	-0.261	0.337	12.2%	0.77 [0.40, 1.49]	2005	
Bell 2005	0.571	0.644	3.3%	1.77 [0.50, 6.25]	2005	
Cappuzzo 2010	-0.186	0.455	6.7%	0.83 [0.34, 2.03]	2010	
Douillard 2010	-0.186	0.358	10.8%	0.83 [0.41, 1.67]	2010	
Yang IPASS 2010	0.002	0.144	66.9%	1.00 [0.76, 1.33]	2010	
Subtotal (95% CI)			100.0%	0.96 [0.76, 1.21]		
Heterogeneity: $\chi^2 = 1.68$, $df = 4$ ($P = 0.79$); $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $Z = 0.37$ ($P = 0.71$)						
Total (95% CI)			100.0%	0.96 [0.76, 1.21]		
Heterogeneity: $\chi^2 = 1.68$, $df = 4$ ($P = 0.79$); $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $Z = 0.37$ ($P = 0.71$) Test for subgroup differences: Not applicable						
<p>4. Fazit der Autoren: In conclusion, NSCLCs harboring <i>EGFR</i> mutations derive greater benefit from erlotinib or gefitinib than from chemotherapy, either in first-line or subsequent lines of therapy. These agents double the chance of an objective response and reduce the risk of progression by about 70% but do not increase OS. These results are likely to be influenced by crossover treatments that formally abrogate any survival gain. The paradigm of up-front treatment in this setting has to be shifted from platinum-based chemotherapy to molecular targeted therapies. All patients affected by NSCLC with <i>EGFR</i> mutation-positive analysis in fact should be offered the opportunity to be treated with an <i>EGFR</i> TKI (according to the labeled indications) during the natural course of the disease.</p> <p>5. Hinweise der FBMed Keine Angaben zur methodischen Bewertung der Primärstudien</p>						
<p>OuYang P-Y et al., 2013 [36]. Combination of <i>EGFR</i>-TKIs and Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced NSCLC: A Meta-Analysis</p> <p>Normando SRC et al., 2015 [35]. Cumulative meta-analysis of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors</p>	<p>1. Fragestellung Controversy continues regarding the role of the addition of <i>EGFR</i>-TKIs in patients receiving chemotherapy. Therefore, we conducted this meta-analysis to comprehensively estimate the treatment effect of the combined regimen on PFS and overall survival (OS) based on characteristics of patients.</p>					
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC, Intervention: <i>EGFR</i>-TKI monotherapy Komparator: <i>EGFR</i>-TKI and chemotherapy Endpunkte: OS, PFS Suchzeitraum: k.A. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Heterogenitätsuntersuchungen: square test and I^2</p>					
	<p>3. Ergebnisdarstellung Overall, these studies were of high quality – blinding, showing randomization procedure, conducting estimation of sample size, mostly reporting dropout and following the principle of intention-to-treat analysis</p>					

as first-line therapy in metastatic non-small-cell lung cancer

Siehe auch:

Guetz GD et al., 2016 [19]

und

Zhou H et al., 2013 [56].

Table 1. Baseline characteristics of the included trials in the meta-analysis.

Trials(year)	TKIs	chemotherapy (dose*cycles)	Patients analyzed	Median age (range)	Female	Race (% Asian)	Never/light smoker	EGFR mutation positive
FASTACT(2009) [13]	E [†]	DDP(75 mg/m ² ,d1)/CBP(AUC = 5,d1)+GEM1250(mg/m ² ,d1,8),q4w*6	76vs78	57.5(33-79) vs57.0(27-79)	22vs24	93vs95	24vs28	2vs5
FASTACT-II (2013) [14]	E [†]	DDP(75 mg/m ² ,d1)/CBP(AUC = 5,d1)+GEM1250(mg/m ² ,d1,8),q4w*6	226vs225	59.0(31-96)vs57.3(37-88)	94vs85	100vs100	112vs107	49vs48
INTACT 1(2004) [7] [17]	G [‡]	DDP(80 mg/m ² ,d1)+GEM(1250 mg/m ² ,d1,8),q3w*6	365vs363	59(34-83)vs61(33-81)	85vs101	1.6vs0.8	NA	23vs9 [§]
INTACT 2(2004) [8] [17]	G [‡]	CBP(AUC=6)+TAXI(225 mg/m ²),q3w*6	345vs345	61(27-86)vs63(31-85)	146vs133	NA	NA	NA
TALENT(2007) [9]	E	DDP(80 mg/m ² ,d1)+GEM(1250 mg/m ² ,d1,8),q3w*6	580vs579	61(26-82)vs60(28-84)	125vs142	3vs4	8vs10	NA
TRIBUTE(2005) [10] [18]	E	CBP(AUC=6)+TAXI(200 mg/m ²),q3w*6	539vs540	63(24-84)vs63(26-84)	217vs207	3.9vs2.4	72vs44	15vs14
CALGB30406(2012) [12]	E	CBP(AUC=6)+TAXI(200 mg/m ²),q3w*6	100vs81	60(34-81)vs58(32-78)	58vs49	8vs6	100vs81	33vs33
Hirsch et al.2011 [11]	E	CBP(AUC=6)+TAXI(200 mg/m ²),q3w*4	71vs72	NA	31vs44	6vs12	NA	6vs9

Note: TKIs = tyrosine kinase inhibitors, PS = performance status, E = erlotinib, G = gefitinib, DDP = cisplatin, CBP = carboplatin, AUC = area under the curve, GEM = gemcitabine, q4w = every four weeks, vs = the combined regimen versus chemotherapy or TKIs monotherapy, NA = not available, TAX = paclitaxel.

[†]Sequential administration of erlotinib following gemcitabine/platinum chemotherapy, rather than concurrent administration as the other trials.

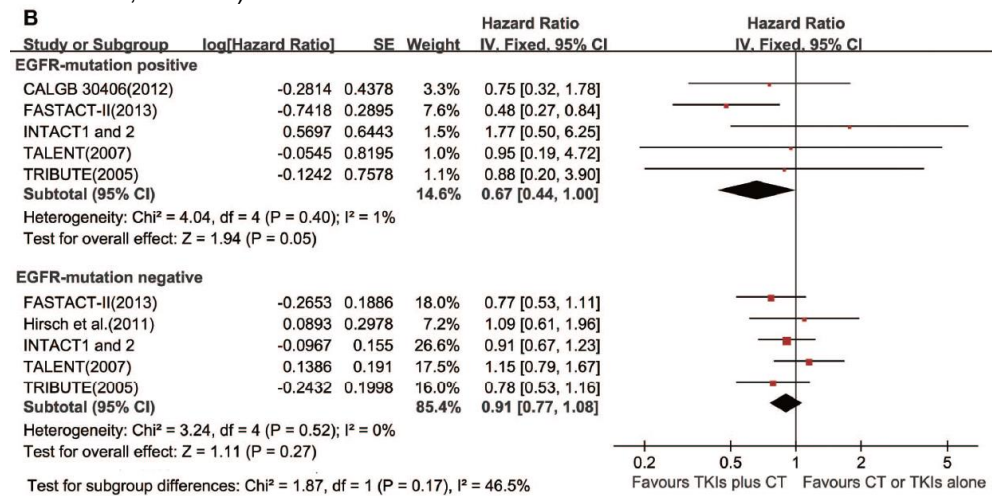
[‡]Only included patients treated with gefitinib 250 mg/d.

[§]Data from trials INTACT 1 and 2 together.

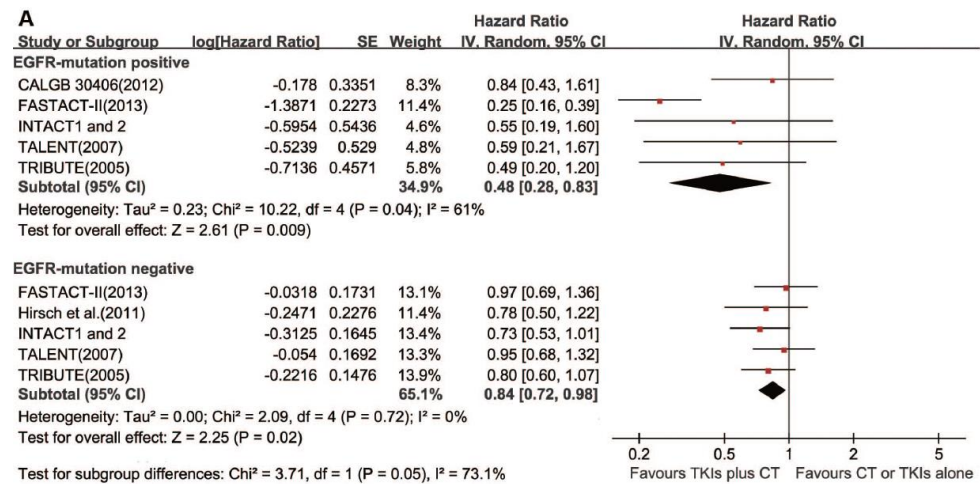
OS

Effect of the Combined Regimen on PFS and OS in Selected Patients by EGFR-Mutation Status Survival data of EGFR-mutation positive patients was only available in the FASTACT-II [14], INTACT 1 and 2 [17], TALENT [9], TRIBUTE [18] and CALGB30406 [12]. Estimates of PFS and OS in EGFR-mutation negative patients could only be calculated in the FASTACT-II [14], INTACT 1 and 2 [17], TALENT [9], TRIBUTE [18] and trial by Hirsch et al [11]. In the EGFR-mutation

positive cohort, the combined regimen was superior over chemotherapy or TKIs monotherapy with a significant improvement in PFS (HR= 0.48, 95% CI 0.28–0.83, P = 0.009; Figure 3a). Interestingly, the combined regimen also showed significant PFS benefit in the EGFR-mutation negative cohort, compared with chemotherapy or TKIs monotherapy (HR =0.84, 95% CI 0.72–0.98, P = 0.02; Figure 3a). Certainly, the magnitude of PFS improvement resulted from the combined regimen in the EGFR-mutation positive cohort was marginally larger than that in the EGFR-mutation negative cohort (P = 0.05). In terms of OS, the combined regimen marginally enhanced OS of EGFR-mutation positive patients (HR =0.67, 95% CI 0.44–1.00, P = 0.05), but not EGFR-mutation negative patients (HR =0.91, 95% CI 0.77–1.08, P =0.27).



PFS



4.Fazit der Autoren: Unfortunately, the combined regimen had no significant impact on overall survival, irrespective of ethnicity, dose schedules or EGFR-mutation status. Severe anorexia (RR = 2.01, 95% CI 1.11–3.63; P = 0.02) and diarrhea (RR = 2.70, 95% CI 1.94–3.76; P<0.001) were more frequent in the combined regimen arm. This strategy of combining EGFR–TKIs and chemotherapy deserved to be considered in the future, although it is not approved for advanced NSCLC at the moment.

Normando SRC

1. Fragestellung

We carried out a meta-analysis to evaluate the benefit of epidermal growth

<p>et al, 2015 [35].</p> <p>Cumulative meta-analysis of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors as first-line therapy in metastatic non-small-cell lung cancer</p> <p><u>Siehe auch:</u></p> <p>Guetz GD et al. [19]</p> <p>und</p> <p>Zhou H et al.</p>	<p>factor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI) over the standard first-line platinum-based chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC).</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC, stages IIIB or IV</p> <p>Intervention: standard first-line platinum-based chemotherapy</p> <p>Komparator: EGFR-TKI → We excluded studies that used EGFR inhibitors as second-line therapy as well as studies in which the control group received only placebo.</p> <p>Endpunkte: OS, PFS</p> <p>Suchzeitraum: 2009 - 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: χ^2-test</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>All studies were randomized, open, controlled, and phase III trials. A formal review of the eight studies indicated that the quality was high (Jadad score \geq 3).</p>

[56]

Liang W et al.,
2014 [28].

Network Meta-
Analysis of
Erlotinib,
Gefitinib, Afatinib
and Icotinib in
Patients with
Advanced Non-
Small-Cell Lung
Cancer
Harboring EGFR
Mutations

Table 1 Population characteristics of the studies

Study	Number of patients	Therapy	Ethnicity, White/Asian/others	Smokers [n (%)]	Adenocarcinomas [n (%)]	Phase IV [n (%)]	Primary end point/significance	EGFR mutated Int/control [n (%)]	OS mean (Int x control) P	PFS mean (Int x control) P
IPASS	1217	Gefitinib (n = 609) Carboplatin/paclitaxel (n = 608)	0/1214/0	77 (6.3)	1,1172 (96)	922 (75.7)	PFS/Yes	132 (21.6)/29 (4.7)	18.6 x 17.3 months P < 0.0001	5.7 x 5.8 months P < 0.0001
First-SIGNAL	309	Gefitinib (n = 159) Gemcitabine/cisplatin (n = 150)	NR	0	309 (100)	278 (89.9)	OS/No	26 (16.3)/ 16 (10.6)	22.3 x 22.9 months P = 0.604	5.8 x 6.4 months P < 0.138
Uplade NEMO2	228	Gefitinib (n = 114) Carboplatin/paclitaxel (n = 114)	NR	87 (38.1)	213 (93.4)	172 (75.4)	PFS/Yes	114 (100)/114 (100)	27.7 x 26.6 months P = 0.483	10.8 x 5.4 months P < 0.00001
WJTOG3405	172	Gefitinib (n = 86) Cisplatin/docetaxel (n = 86)	NR	54 (31.3)	167 (97)	82 (47.6)	PFS/Yes	86 (100)/86 (100)	30.9 x not reached P = 0.211	9.2 x 6.3 months P < 0.0001
OPTIMAL	154	Erlotinib (n = 82) Gemcitabine/carboplatin (n = 72)	NR	45 (29)	134 (87)	138 (89.6)	PFS/Yes	82 (100)/72 (100)	NR	13.3 x 4.6 P < 0.00001
EURTAC	173	Erlotinib (n = 86) Cisplatin/docetaxel or gemcitabine (n = 87)	NR	53 (30.6)	160 (92.4)	160 (92.4)	PFS/Yes	86 (100)/87 (100)	13.6 x 19.5 months P = 0.87	9.7 x 5.2 months P < 0.0001
LUX-LUNG III	345	Afatinib (n = 230) Cisplatin/pemetrexed (n = 115)	91/248/6	109 (31.5)	345 (100)	308 (89.2)	PFS/Yes	230 (100)/115 (100)	16.6 x 14.8 months P = 0.6	11.1 x 6.7 months P < 0.0001
LUX-LUNG VI	364	Afatinib (n = 242) Gemcitabine/cisplatin (n = 122)	0/364/0	84 (23)	364 (100)	342 (93.9)	PFS/Yes	242 (100)/364 (100)	22.1 x 22.2 months P = 0.76	11 x 5.6 months P < 0.0001

Control, control group; EGFR, epidermal growth factor receptor; Int, intervention group; NR, not reported; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

PFS

Significant differences between the two arms were found when PFS were compared, favoring the EGFR-TKI group [HR = 0.266 (95% CI = 0.20–0.35), P < 0.0001]. Heterogeneity between the analyzed arms was absent (Q = 9.402, P = 0.225). This benefit was sustained in all the subgroups analyzed (Table 2). The analyses of PFS of the different mutations, del Exon 19 [HR = 0.187 (95% CI = 0.131–0.267), P < 0.0001, Q = 4.436 P = 0.35] and L858R-exon 21 [HR = 0.345 (95% CI = 0.181–0.659), P < 0.001, Q = 0.995 P = 0.911], are shown in Figs 3 and 4, respectively. Two studies (IPASS/First-SIGNAL) included patients without the

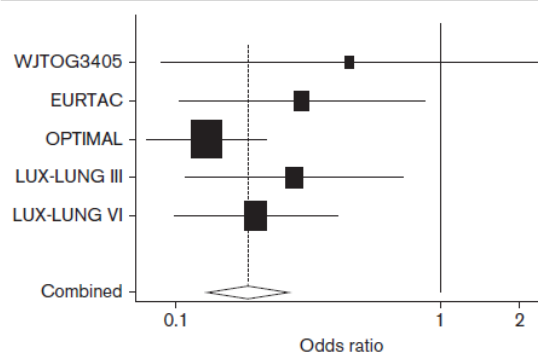
EGFR mutation, where subgroup analysis was carried out according to the status of the EGFR mutation with respect to PFS. Among the patients without the EGFR mutation (n= 230), there was no PFS gain compared with the control group [HR = 1.170 (95% CI = 0.48–2.83), P =0728], (Q =0.008, P= 0.931) (Fig. 5). The cumulative meta-analysis of the studies showed that, since 2011 (OPTIMAL study), the PFS gain for EGFR TKI compared with chemotherapy was statistically significant.

Table 2 Patient subgroup analysis in relation to progression-free survival

Subgroup	Study	HR (95% CI)	HR bundled (95% CI)
Smokers	WJTOG3405	0.57 (0.29–1.12)	0.29 (0.14–0.62)
	OPTIMAL	0.21 (0.09–0.49)	
	EURTAC	0.56 (0.15–2.15)	
	LUX-LUNG III	1.04 (0.54–1.98)	
Nonsmokers	LUX-LUNG VI	0.46 (0.22–1.00)	0.20 (0.15–0.27)
	WJTOG3405	0.46 (0.28–0.73)	
	OPTIMAL	0.14 (0.08–0.25)	
	EURTAC	0.24 (0.15–0.39)	
Adenocarcinoma	LUX-LUNG III	0.47 (0.33–0.67)	0.19 (0.12–0.30)
	LUX-LUNG VI	0.24 (0.16–0.34)	
	OPTIMAL	0.17 (0.11–0.28)	
Nonadenocarcinoma	EURTAC	0.37 (0.24–0.56)	0.22 (0.06–0.80)
	OPTIMAL	0.22 (0.06–0.73)	
Phase IIIb	EURTAC	0.27 (0.05–1.44)	0.20 (0.13–0.31)
	WJTOG3405	0.333 (0.203–0.544)	
Phase IV	OPTIMAL	0.18 (0.11–0.28)	0.32 (0.13–0.78)
	WJTOG3405	0.333 (0.203–0.544)	
ECOG 0	OPTIMAL	0.27 (0.06–1.16)	0.19 (0.30–0.27)
	EURTAC	0.16 (0.10–0.26)	
	EURTAC	0.26 (0.12–0.59)	
ECOG 1	LUX-LUNG III	0.50 (0.31–0.82)	0.21 (0.15–0.30)
	LUX-LUNG VI	0.22 (0.12–0.41)	
	OPTIMAL	0.16 (0.10–0.26)	
ECO 2	EURTAC	0.37 (0.22–0.62)	0.30 (0.04–1.95)
	LUX-LUNG III	0.63 (0.43–0.91)	
	LUX-LUNG VI	0.29 (0.20–0.43)	
Feminine	OPTIMAL	0.21 (0.04–1.28)	0.18 (0.13–0.25)
	EURTAC	0.48 (0.15–1.48)	
Masculine	WJTOG3405	0.671 (0.337–1.334)	0.35 (0.21–0.59)
	OPTIMAL	0.13 (0.07–0.24)	
	EURTAC	0.35 (0.22–0.55)	
	LUX-LUNG III	0.61 (0.37–1.01)	
EGFR wild type	LUX-LUNG VI	0.24 (0.16–0.35)	-
	WJTOG3405	0.418 (0.267–0.654)	
	OPTIMAL	0.26 (0.14–0.50)	
	EURTAC	0.38 (0.17–0.84)	
Mutation: exon 19 del	LUX-LUNG III	0.54 (0.38–0.78)	0.19 (0.14–0.25)
	LUX-LUNG VI	0.36 (0.21–0.63)	
	First-SIGNAL	1.419 (0.817–2.466)	
	WJTOG3405	0.453 (0.268–0.768)	
Mutation: L858R/exon 21	EURTAC	0.30 (0.18–0.50)	0.34 (0.20–0.60)
	OPTIMAL	0.13 (0.07–0.25)	
	LUX-LUNG III	0.28 (0.18–0.44)	
	LUX-LUNG VI	0.20 (0.13–0.33)	
Mutation Del19/L858R uncommon	WJTOG3405	0.514 (0.294–0.899)	-
	EURTAC	0.55 (0.29–1.02)	
	OPTIMAL	0.26 (0.14–0.49)	
	LUX-LUNG III	0.73 (0.46–1.17)	
	LUX-LUNG VI	0.32 (0.19–0.52)	
	LUX-LUNG III	0.47 (0.34–0.65)	

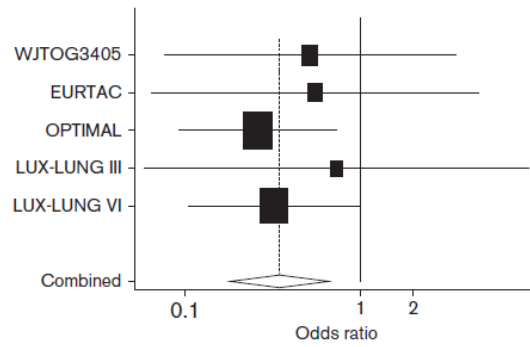
CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

Fig. 3



Progression-free survival in patients with the EGFR mutation (del Exon 19 mutation). Odds ratio = 0.187 (0.131–0.267, $P < 0.0001$); heterogeneity test: $Q = 4.436$ $P = 0.35$. EGFR, epidermal growth factor receptor.

Fig. 4

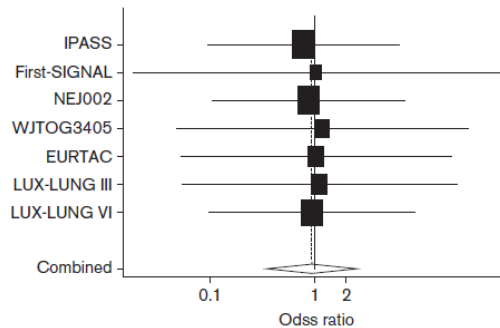


Progression-free survival in patients with the EGFR mutation (L858R-exon 21 mutation). Odds ratio = 0.345 (0.181–0.659, $P < 0.001$); heterogeneity test: $Q = 0.995$ $P = 0.911$. EGFR, epidermal growth factor receptor.

OS

For OS analysis, an updated WJTOG3405 study was used, available only in abstract form presented at a conference [19]. The other studies were analyzed from full articles mentioned previously. There was no significant difference between the control group and the EGFR-TKI in the population with the EGFR mutation [HR = 0.946 (95% CI = 0.35–2.53), $P = 0.912$] (Fig. 7). There was no heterogeneity in the results ($Q = 0.073$, $P = 1.0$). Similarly, there was no difference in the OS in the population without any EGFR mutation [HR = 1.16 (95% CI 0.09–14.4), $P = 0.9$] (Fig. 8). There was no significant difference in terms of OS in the cumulative meta-analysis.

Fig. 7



Overall survival in all groups. Odds ratio = 0.946 (0.353–2.538, $P = 0.91$); heterogeneity test: $Q = 0.073$ $P = 1.0$.

- Fazit der Autoren: The cumulative meta-analysis of the studies showed that, since 2011 (OPTIMAL study), the PFS benefit in the EGFR-TKI arm was statistically significantly longer. Toxicity values greater than or equal to 3 in the most prevalent EGFR-TKI group included skin rash, diarrhea, and increased aminotransferase. EGFR-TKI treatment significantly extends PFS, with acceptable toxicities than platinum-based chemotherapy. Thus, they should be considered as the first choice in the first-line treatment for patients with NSCLC and with the EGFR mutation

Liang W et al., 2014 [28].

Network Meta-

1. Fragestellung

Several EGFR-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) including erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib are currently available as treatment for patients with advanced

Analysis of Erlotinib, Gefitinib, Afatinib and Icotinib in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations

Ellis PM et al. 2015 [10].

Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review

non-small-cell lung cancer (NSCLC) who harbor EGFR mutations. However, no head to head trials between these TKIs in mutated populations have been reported, which provides room for indirect and integrated comparisons.

2. Methodik

Population: advanced NSCLC, patients with known EGFRmutation status

Intervention: erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib

Komparator: - interventionen gegenseitig –

Standard chemotherapy was defined as platinum-based third generation doublets for first-line treatments or pemetrexed/ doctaxel for second-line treatments.

Endpunkte: overall survival (OS), progression free survival (PFS), objective response rate (ORR) and adverse events (rash, grade 3–4 rash, diarrhea, grade 3–4 diarrhea)

Suchzeitraum: bis 03/2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Ptienten (Gesamt): 12

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad

Heterogenitätsuntersuchungen: forest plot and the inconsistency statistic (I^2)

3. Ergebnisdarstellung

Table 1. Characteristics of included studies regarding TKIs.

Studies	TKI	Control	Year	Sample size	Patients status	EGFR Pts analyzed
IPASS ⁵	Gefitinib	TC	2009	1217	CT-naive	261
First-SIGNAL ⁶	Gefitinib	GP	2012	309	CT-naive	42
NEJ002 ⁷	Gefitinib	TC	2010	228	CT-naive	228
WJTOG 3405 ⁸	Gefitinib	DP	2010	172	CT-naive	117
INTEREST ⁹	Gefitinib	DOC	2008	1466	Previously treated	38
V 15-32 ¹⁰	Gefitinib	DOC	2008	490	Previously treated	20
OPTIMAL ¹¹	Erlotinib	GC	2011	165	CT-naive	154
EUTRAC ¹²	Erlotinib	CT	2012	174	CT-naive	173
TITAN ¹³	Erlotinib	PEM/DOC	2012	424	Previously treated	11
LUX-lung 3 ²⁵	Afatinib	AP	2013	345	CT-naive	345
LUX-lung 6 ²⁶	Afatinib	GP	2013	364	CT-naive	364
ICOGEN ¹⁵	Icotinib	Gefitinib	2012	399	Previously treated	68

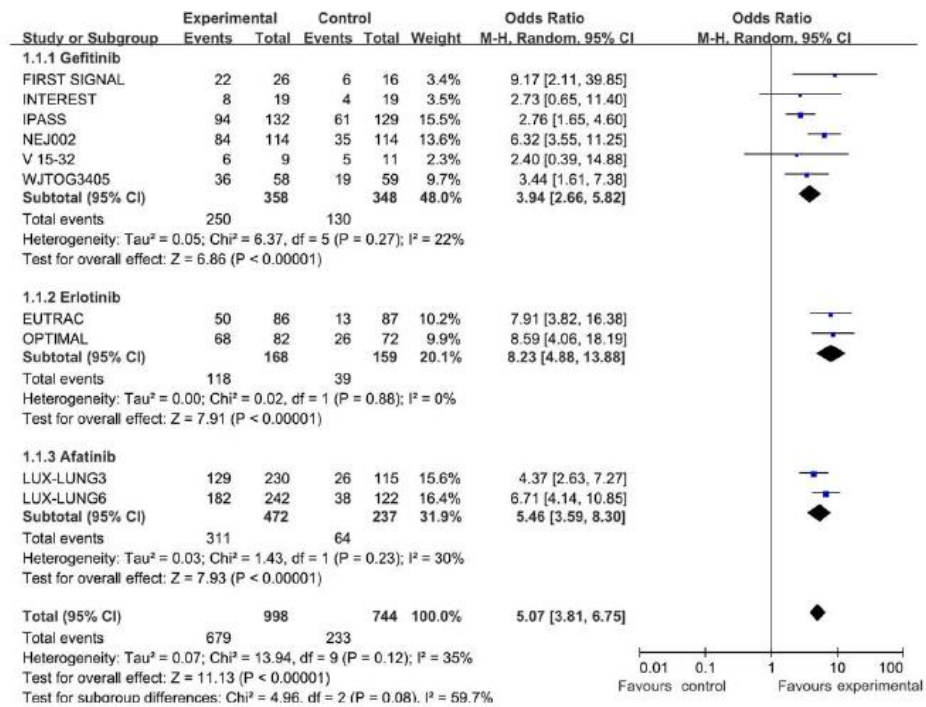
TKI, tyrosine kinase inhibitors; TC, carboplatin plus palitaxel; GP, cisplatin plus gemcitabine; DP, cisplatin plus docetaxel; DOC, docetaxel; GC, carboplatin plus gemcitabine; CT, chemotherapy (not specific); PEM, pemetrexed; AP, cisplatin plus pemetrexed.

Table 2. Pooled Weighted Outcomes and Direct Meta-Analysis.

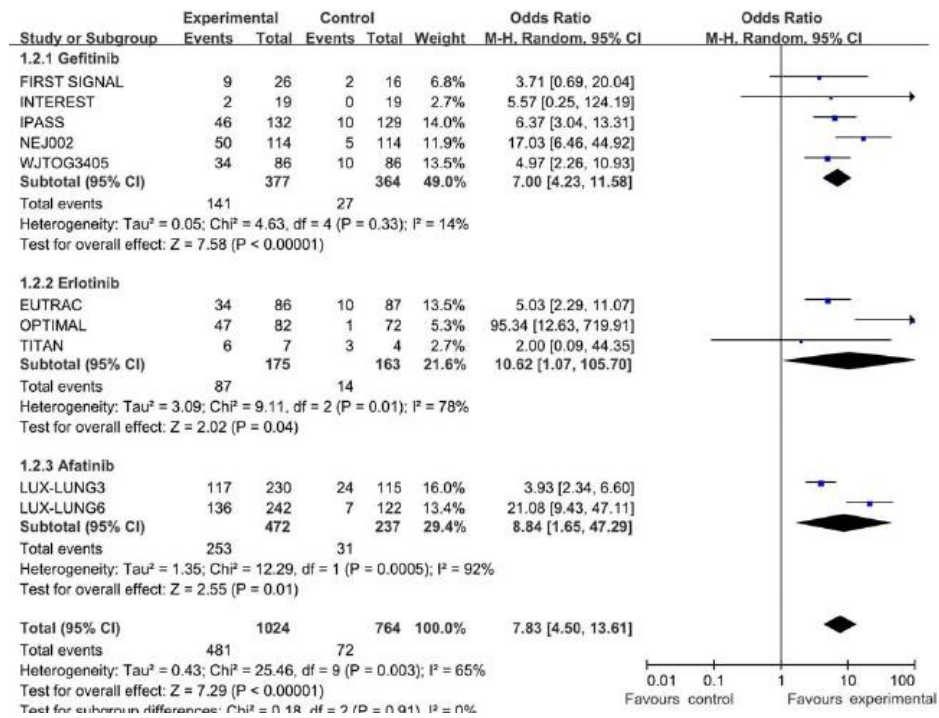
	TKIs (95% CI)	Chemotherapy (95% CI)	Odds Ratio (95% CI, P value)
ORR	66.6% (0.596, 0.729)	30.9% (0.245, 0.381)	5.46 (3.59, 8.30; P<0.00001)
1-year PFS	42.9%(0.366, 0.494)	9.7% (0.058, 0.158)	7.83 (4.50, 13.61; P<0.00001)
1-year OS	79.2% (0.745, 0.833)	78.9% (0.709, 0.852)	1.04 (0.79, 1.36; P=0.79)
2-year OS	49.7% (0.432, 0.563)	51.0% (0.431, 0.589)	0.95 (0.76, 1.17; P=0.62)

CI, confidence interval; ORR, objective response rate; PFS, progression free survival; OS, overall survival.

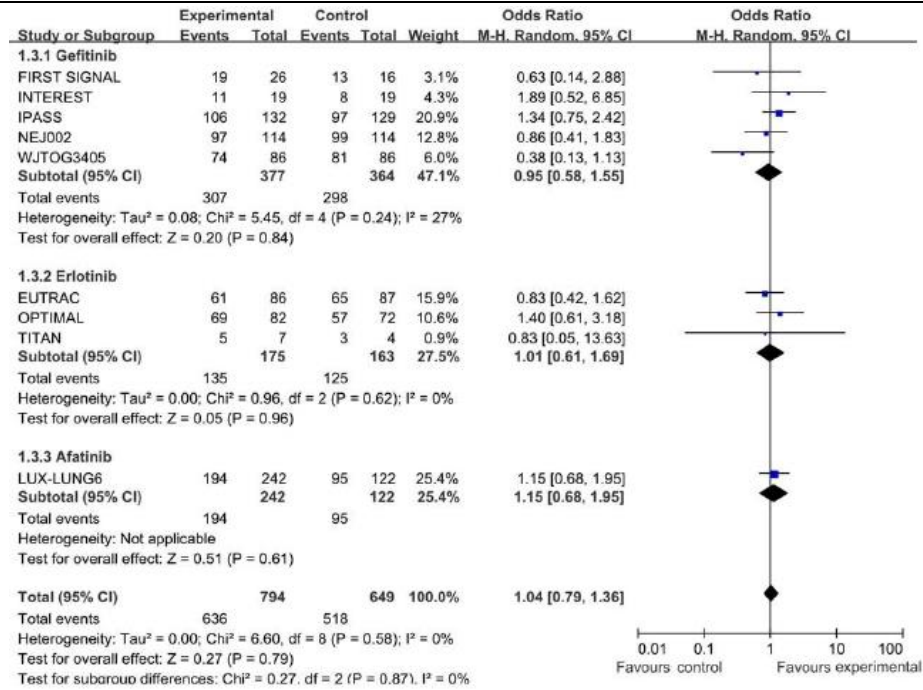
ORR



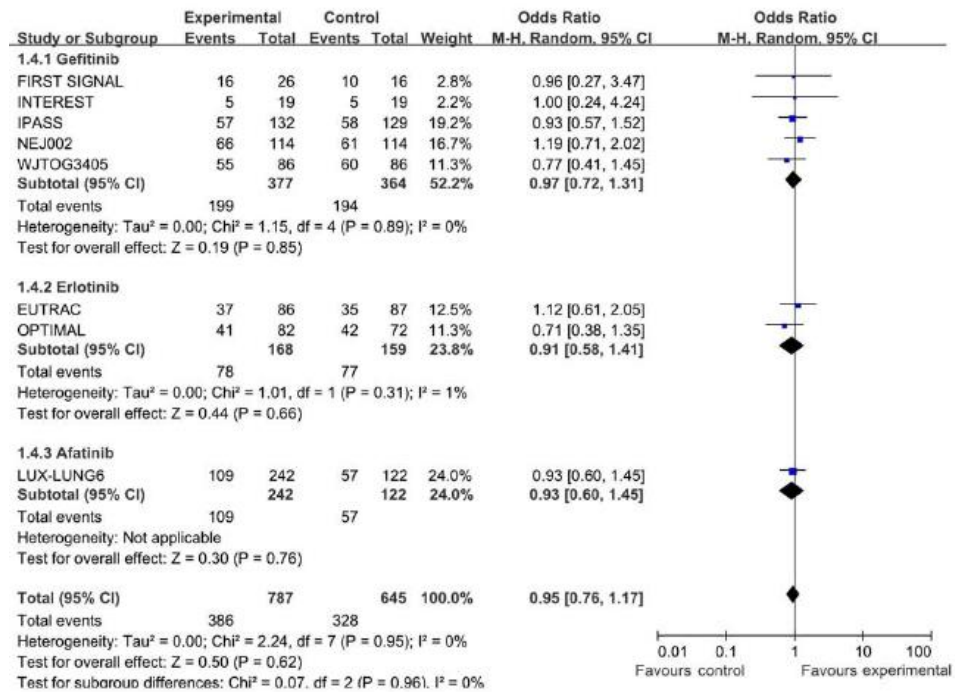
1-year PFS



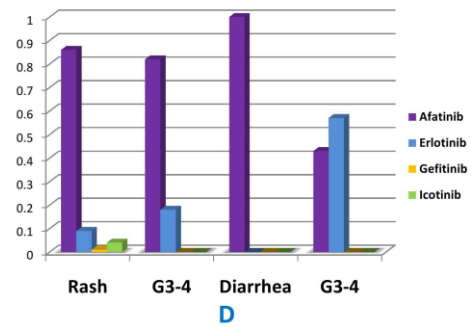
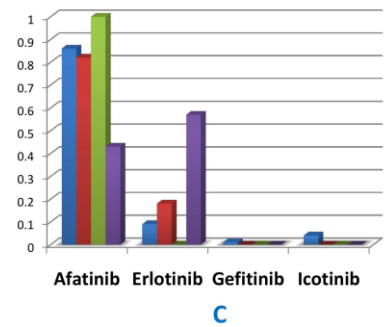
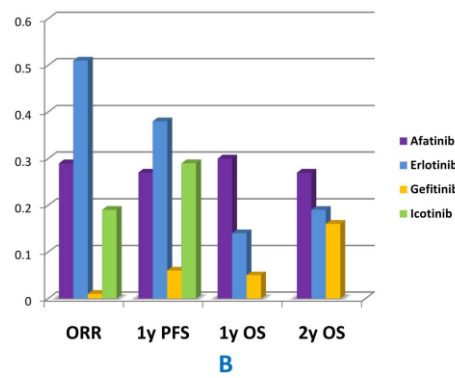
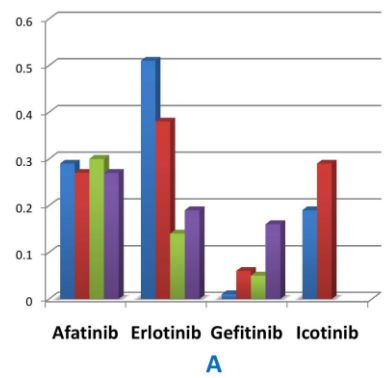
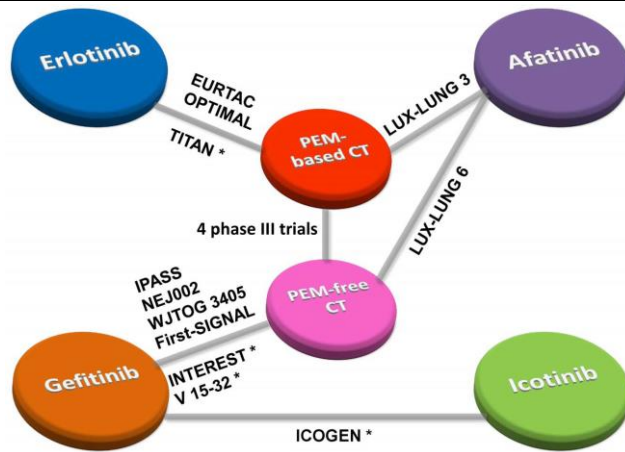
1-year OS



2-year OS



Network established for multiple treatment comparisons



	<p>The figure consists of four line graphs, one for each drug: Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, and Icotinib. Each graph plots the cumulative probability of being the most efficacious treatment (Rank 1 to Rank 6) for six different outcomes: ORR (blue solid line), 1yPFS (red solid line), 1yOS (green solid line), 2yOS (purple solid line), Rash (cyan dashed line), and Diarrhea (orange dashed line). The y-axis represents the cumulative probability, and the x-axis represents the rank from 1 to 6. Erlotinib shows the highest cumulative probability for ORR, 1yPFS, and 1yOS, while Afatinib shows the highest cumulative probability for Rash and Diarrhea.</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Twelve phase III RCTs that investigated EGFR-TKIs involving 1821 participants with EGFR mutation were included. For mutant patients, the weighted pooled ORR and 1-year PFS of EGFR-TKIs were significant superior to that of standard chemotherapy (ORR: 66.6% vs. 30.9%, OR 5.46, 95%CI 3.59 to 8.30, P,0.00001; 1-year PFS: 42.9% vs. 9.7%, OR 7.83, 95%CI 4.50 to 13.61; P,0.00001) through direct meta-analysis. In the network meta-analyses, no statistically significant differences in efficacy were found between these four TKIs with respect to all outcome measures. Trend analyses of rank probabilities revealed that the cumulative probabilities of being the most efficacious treatments were (ORR, 1-year PFS, 1-year OS, 2-year OS): erlotinib (51%, 38%, 14%, 19%), gefitinib (1%, 6%, 5%, 16%), afatinib (29%, 27%, 30%, 27%) and icotinib (19%, 29%, NA, NA), respectively. However, afatinib and erlotinib showed significant severer rash and diarrhea compared with gefitinib and icotinib. The current study indicated that erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib shared equivalent efficacy but presented different efficacy-toxicity pattern for EGFR-mutated patients. Erlotinib and afatinib revealed potentially better efficacy but significant higher toxicities compared with gefitinib and icotinib.</p> <p>5. Hinweis der FBMed</p> <p>Icotinib ist in Deutschland für NSCLC nicht zugelassen. Seine Verwendung in der Netzwerkanalyse kann die Ergebnisse der anderen, in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe beeinflusst haben.</p>
<p>Ellis PM et al., 2015 [10]. Use of the epidermal</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This systematic review addresses the use of epidermal growth factor receptor (egfr) inhibitors in three populations of advanced non-small-cell lung cancer (nslc) patients—unselected, selected, and molecularly selected—in three treatment settings: first line, second line, and maintenance.</p>

<p>growth factor receptor inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review</p> <p>Yu Y et al., 2012 [53].</p> <p>Non-platinum regimens of gemcitabine plus docetaxel versus platinum-based regimens in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis on 9 randomized controlled trials</p>	<p>2. Methodik</p> <p>Population: NSCLC; patients—unselected, selected, and molecularly selected. In the unselected group, any nsclc patient was allowed to participate in the trial as long as the other trial eligibility criteria were met in the absence of molecular testing. In the clinically selected group, patients were selected based on clinical characteristics predictive of an EGFR mutation such as Asian ethnicity, adenocarcinoma histology, female sex, smoking status, or age. In the molecularly selected group, patients were included if their tumours tested positive for an EGFR mutation.</p> <p>Intervention: EGFR-TKI (first line, second line, and maintenance)</p> <p>Komparator: nicht präspezifiziert</p> <p>Endpunkte: nicht präspezifiziert</p> <p>Suchzeitraum: 2006 - 3/2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 96, nur RCT</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: nicht durchgeführt</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: chi-Quadrat , I²</p> <p>Ergebnisdarstellung Überwiegend qualitatives Review</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Hinweis: Überwiegend qualitatives Review</p> <p>1. Linie</p> <p>Molecularly Selected Populations: Seven trials used an egfr inhibitor in molecularly selected patients with stage iiib/iv nsclc. One trial selected patients on the basis of egfr protein overexpression (assessed by immunohistochemistry) or increased gene copy number (assessed by fluorescence in situ hybridization, Table iii). Six trials selected patients with tumours harbouring an EGFR mutation. A meta-analysis of this group of patients was performed because the patients were homogenous, and the treatment comparators were platinum-based chemotherapy regimens. All six trials observed higher response rates favouring the egfr inhibitor group. Three of the trials (Mitsudomi et al.⁴⁶, Zhou et al.⁴⁸ and Yang et al.⁵¹) found the results to be statistically significant (p < 0.0001). In every trial, PFS was also statistically significant and favoured the EGFR inhibitor. A meta-analysis [Figure 1(A)] demonstrated a statistically significant improvement in pfs (hr: 0.35; 95% ci: 0.28 to 0.45; p < 0.00001). However, the I² is high at 80%, which shows considerable statistical heterogeneity. In each of the subgroup analyses (different egfr inhibitors), the I² also remains high. The cause of the heterogeneity remains unknown at this time. The addition of the subgroup analyses from both the ipass and First-signal trials in patients with a known EGFR mutation status^{36,38} resulted in similar findings [hr: 0.38; 95% ci: 0.31 to 0.46; p < 0.00001; Figure 1(B)]. Evidence of statistical heterogeneity remains, with an I² of 76%. Six trials reported os. The data are difficult to interpret, because many</p>

patients are likely to have crossed over to the other treatment arm, but the actual percentages are not reported. Meta-analysis of those trials demonstrates no difference in survival between the two groups [hr: 1.01; 95% ci: 0.86 to 1.18; p = 0.94; Figure 2(A)]. Inclusion of data from the ipass and First-signal trials did not change that result [hr: 0.98; 95% ci: 0.84 to 1.14; p = 0.77; Figure 2(B)]. One additional study compared an egfr inhibitor plus chemotherapy with an egfr inhibitor alone in patients with egfr protein overexpression or increased gene copy number-53. No clear recommendation can be made from that trial. Response rate and pfs were higher in the egfr plus chemotherapy group, but os favoured the egfr-inhibitor- alone group The most significant toxicity was skin rash, which occurred in slightly higher numbers in the egfr- inhibitor-alone group 53. Symptom control and quality of life were discussed in the Yang et al. and Wu et al. studies. A significant delay in time to deterioration of the cancer-related symptoms of cough (hr: 0.60; p = 0.0072) and dyspnea (hr: 0.68; p = 0.0145) was seen with the egfr inhibitor afatinib. A higher proportion of patients in the afatinib group experienced a significantly longer time to deterioration (hr: 0.56; 95% ci: 0.41 to 0.77; p = 0.0002)⁵². The adverse effects were consistent with those found with EGR inhibitors and chemotherapy.

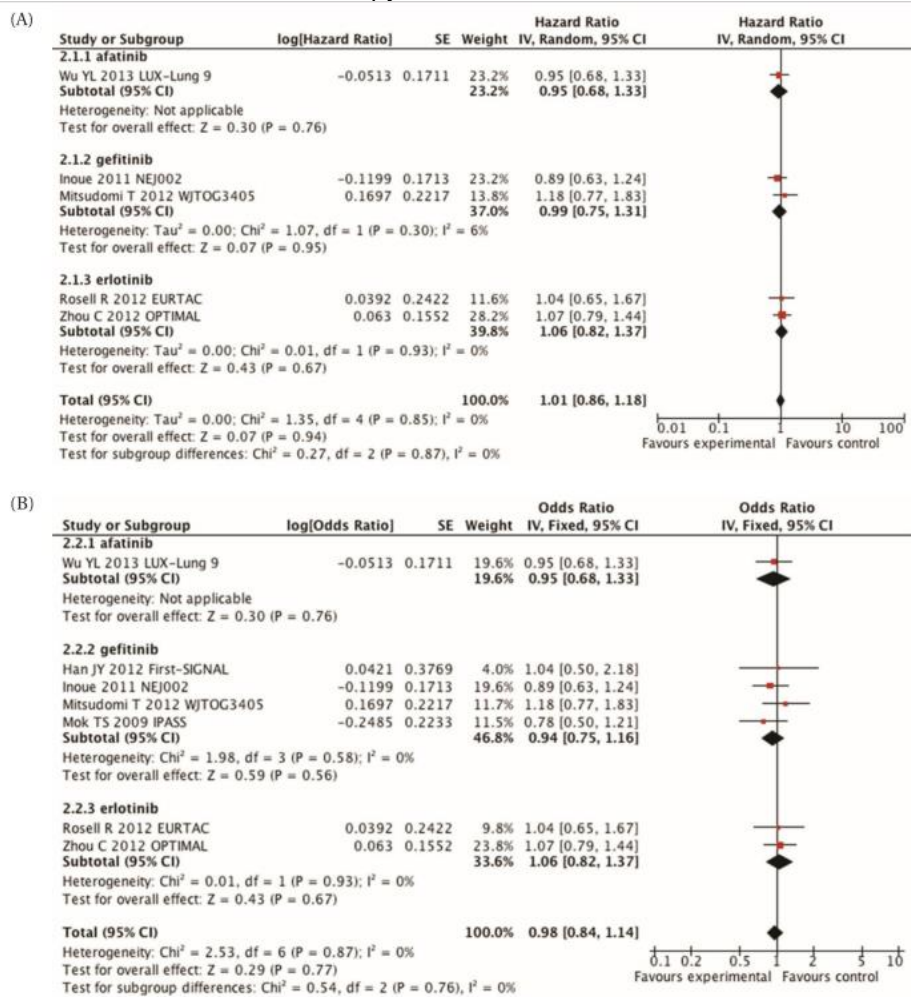


FIGURE 2 (A) Meta-analysis of overall survival, comparing epidermal growth factor receptor inhibitors with chemotherapy in molecularly selected patients. (B) Meta-analysis of overall survival, comparing epidermal growth factor receptor inhibitors with chemotherapy in molecularly selected patients, including those in the IPASS and First-SIGNAL trials. SE = standard error; IV = inverse variance; CI = confidence interval.

2. Linie

Molecularly Selected Populations: EGFR Inhibitor Compared with Chemotherapy: One study compared the use of an egfr inhibitor with the use of chemotherapy in patients known to be EGFR wild-type. The trial specifically excluded crossover to the other treatment at the time of progression. Compared with erlotinib, docetaxel was associated with an improved pfs (hr: 0.71; 95% ci: 0.53 to 0.95; p = 0.02). The primary outcome in the trial was os, which was also significant for docetaxel at 8.2 months compared with 5.4 months for erlotinib (hr: 0.73; 95% ci: 0.53 to 1.00; p = 0.05; Table VIII).

TABLE VIII Second-line epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor trials in molecularly selected populations

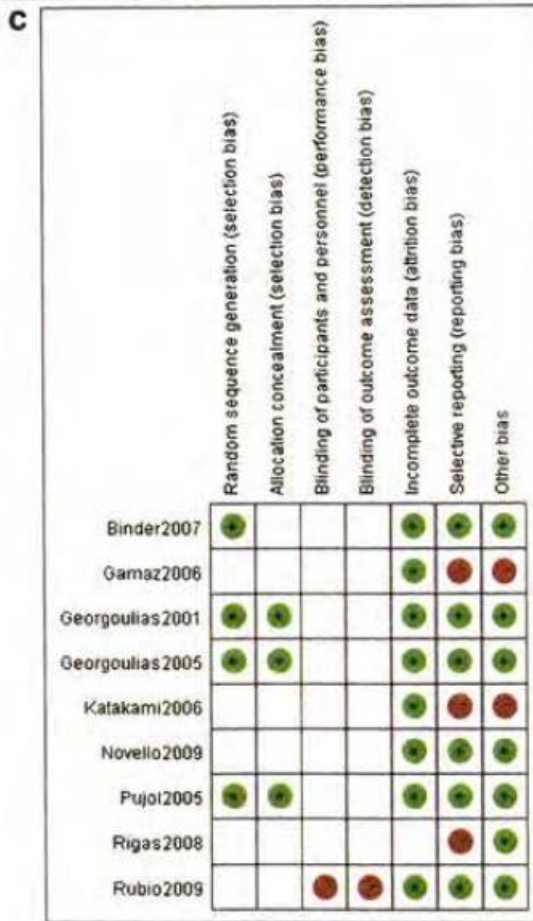
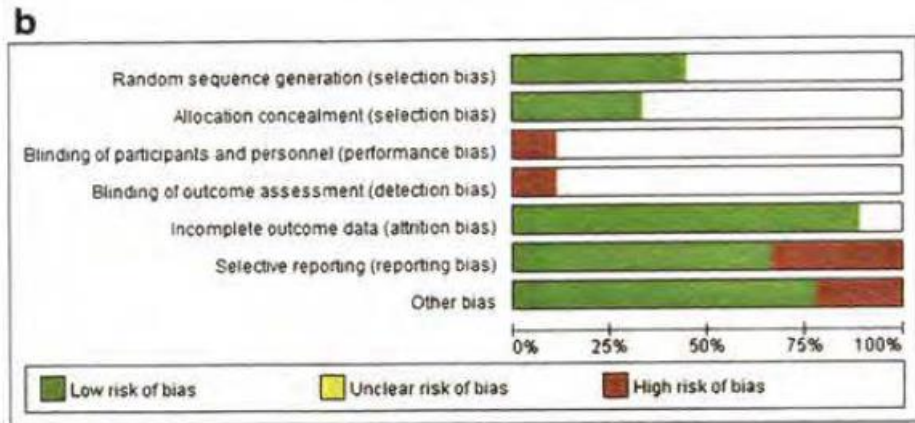
Reference (study details)	Patients (n)		Treatment (CR+PR)	Response rate	Median survival	
	Enrolled	Analyzed			Progression-free	Overall
<i>Second-line EGFR inhibitor compared with chemotherapy in molecularly selected patients</i>						
Garassino et al., 2013 ¹⁰⁰ (TAILOR, phase III)	112		Erlotinib 150 mg daily	Not reported	2.4 Months	5.4 Months
	110		Docetaxel 75 mg/m ²		2.9 Months	8.2 Months
					HR: 0.71; 95% CI: 0.53 to 0.95 (p=0.02)	HR: 0.73; 95% CI: 0.53 to 1.00 (p=0.05)
<i>Second-line EGFR inhibitor plus another agent compared with EGFR inhibitor in molecularly selected patients</i>						
Gillitz et al., 2011 ¹⁰¹ (APRICOT-L, phase II, abstract)	120		Erlotinib 150 mg daily plus apricoxib 400 mg daily	Not reported	TTP: 2.1 months	5.6 Months
	176		Placebo plus erlotinib 150 mg daily		TTP: 1.8 months	5.9 Months
					HR: 0.5 (p=0.018)	HR: 0.4 (p=0.025)
Belani et al., 2013 ¹⁰² (phase II)	18		PF-3512676 (0.20 mg/kg) plus erlotinib 150 mg daily	Not reported	1.6 Months	6.4 Months
	21		Erlotinib 150 mg daily		1.7 Months	4.7 Months
					HR: 1.00; 95% CI: 0.5 to 2.0 (p=0.9335)	HR: 1.3; 95% CI: 0.6 to 2.8 (p=0.4925)
<i>Second-line EGFR inhibitor compared with EGFR inhibitor in molecularly selected patients</i>						
Kim et al., 2012 ¹⁰³ (phase II)	48		Gefitinib 250 mg daily	47.9%	4.9 Months	Not reached
	48		Erlotinib 150 mg daily	39.6%	3.1 Months	
					(p=0.336)	

CR = complete response; PR = partial response; HR = hazard ratio; CI = confidence interval; TTP = time to progression.

Erhaltungstherapie Keine Studien mit EGFR M+ Patienten -

4. Fazit der Autoren: In the first-line setting, data about the efficacy of egfr tyrosine kinase inhibitors (tkis) compared with platinum-based chemotherapy are inconsistent. Results from studies that selected patients based on clinical characteristics are also mixed. There is high-quality evidence that an egfr tki is preferred over a platinum doublet as initial therapy for patients with an activating mutation of the EGFR gene. The egfr tkis are associated with a higher likelihood of response, longer progression-free survival, and improved quality of life. Multiple trials of second-line therapy have compared an egfr tki with chemotherapy. Meta-analysis of those data demonstrates similar progression-free and overall survival. There is consequently no preferred sequence for second-line egfr tki or second-line chemotherapy. The egfr tkis have also been evaluated as switch-maintenance therapy. No molecular marker could identify patients in whom a survival benefit was not observed; however, the magnitude of the benefit was modest. Determination of EGFR mutation status is essential to making appropriate treatment decisions in patients with nslc. Patients who are EGFR mutation-positive should be treated with an egfr tki as first-line therapy. An egfr tki is still appropriate therapy in patients who are EGFR wild-type, but the selected agent should be administered as second- or

	<p>third-line therapy.</p> <p>5. Hinweis der FBMed</p> <p>Es ist keine Qualitätsbewertung der Primärstudien dargelegt.</p>
<p>Yu Y et al., 2012 [53].</p> <p>Non-platinum regimens of gemcitabine plus docetaxel versus platinum-based regimens in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis on 9 randomized controlled trials</p> <p>Sun L et al., 2015 [47].</p> <p>Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim was to compare the efficacy and toxicity of gemcitabine plus docetaxel (GD) with platinum-based regimens in patients with untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>cytologically or pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III-IV stage and patients must be <u>chemotherapy naive</u></p> <p>Intervention:</p> <p>gemcitabine plus docetaxel (GD regimens)</p> <p>Komparator:</p> <p>cisplatin or carboplatin combined with a cytotoxic drug (platinum-based regimens)</p> <p>Endpunkte:</p> <p>OS, TTP, ORR, toxicity</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>up to 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <p>9 (n=2.658)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>Cochrane risk of bias tool</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: Statistical heterogeneity among trials included in the meta-analysis was assessed by using the Cochran Q statistic, and inconsistency was quantified with the I² statistic (100% x [Q - df]/Q) that estimates the percentage of total variation across studies due to heterogeneity rather than chance. We considered a p value less than 0.1 as indicative of substantial heterogeneity. When substantial heterogeneity was not observed, the fixed-effect model Mantel-Haenszel method was used to calculate relative risks (RRs) for binary data and fixed effect inverse variance method to calculate HRs for time to-event data. When substantial heterogeneity was observed, the random effect model DerSimonian-Laird method was used for binary data and random effect inverse variance for time-to-event data.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>



Study ID	Group	Regimens	ITT (n)
Novello2009	P	GEM 1,200 mg/m ² d1,8 +DDP 100 mg/m ² d2; q3w * 3 cycles → DOC 75 mg/m ² , d1; q3w * 3 cycles	54
	GD1	DOC 40 mg/m ² d1,8 + GEM 1,200 mg/m ² d1,8; q3w * 6 cycles	54
	GD2	DOC 50 mg/m ² d1,15 + GEM 1,600 mg/m ² d1,15; q4w * 6 cycles	57
Rubio2009	P	GEM 1,250 mg/m ² d1,8 +DDP 75 mg/m ² d1; q3w * 6 cycles	56
	GD	GEM 1,000 mg/m ² d1,8 +DOC 85 mg/m ² d1; q3w * 6 cycles	52
Rigas2008	P	DOC 75 mg/m ² d1 + CBP AUC 6 d1; q3w	930 [#]
	GD	GEM 1,000 mg/m ² d1,8 +DOC 40 mg/m ² d1,8; q3w	
Binder2007	P	GEM 900 mg/m ² d1,8 +DDP 70 mg/m ² d1; q3w * 3 cycles → DOC 100 mg/m ² d1; q3w * 3 cycles	58
	GD	GEM 900 mg/m ² d1,8 +DOC 75 mg/m ² d1; q3w * 6 cycles	54
Katakami2006	P	DOC 60 mg/m ² d1 + DDP 80 mg/m ² d1; q3w to disease progression or unacceptable toxicity	68
	GD	DOC 60 mg/m ² d8 + GEM 800 mg/m ² d1,8; q3w to disease progression or unacceptable toxicity	63
Gamaz2006	P	GEM 1,250 mg/m ² d1,8 +DDP 70 mg/m ² d1; q3w	22
	GD	GEM 1,250 mg/m ² d1,8 +DOC 75 mg/m ² d1; q3w	25
Pujol2005	P	NVB 30 mg/m ² d1,8,15,22 +DDP 100 mg/m ² d1; q4w * 6 cycles	156
	GD	GEM 1,000 mg/m ² d1,8 +DOC 85 mg/m ² d1; q3w * 8 cycles	155
Georgoulas2005	P	NVB 30 mg/m ² d1,8 +DDP 80 mg/m ² d8; q3w * 6 cycles	204
	GD	GEM 1,000 mg/m ² d1,8 +DOC 100 mg/m ² d8; q3w * 6 cycles	209
Georgoulas2001	P	DOC 100 mg/m ² d1 + DDP 80 mg/m ² d2; q3w	219
	GD	GEM 1,100 mg/m ² d1,8 +DOC 100 mg/m ² d8; q3w	222

Overall survival (9 trials, 2658 patients):

no statistically significant difference, no heterogeneity (HR = 1.04, 95% CI= 0.96-1.12, p =0.39)

1-year survival (6 trials):

no statistically significant difference, no heterogeneity (RR = 0.94, 95% CI= 0.84-1.06, p = 0.33)

TTP (5 trials):

statistically significant difference in favor of platinum-based regimens (HR = 1.12, 95% CI= 1.02-1.24, p = 0.02)

Response rate (8 trials):

statistically significant difference in favor of platinum-based regimens (RR = 0.86, 95% CI= 0.74-D.99, p = 0.03)

Toxicity:

GD induced less grade 3-4 nausea/vomiting, anemia, neutropenia and febrile neutropenia (RR = 0.36, 95% CI = 0.15-0.86, p = 0.02; RR = 0.35, 95% CI = 0.23-0.53, p = 0.00; RR = 0.68, 95% CI = 0.52-0.88, p = 0.003; RR = 0.53, 95% CI = 0.34-0.82, p = 0.004. respectively).

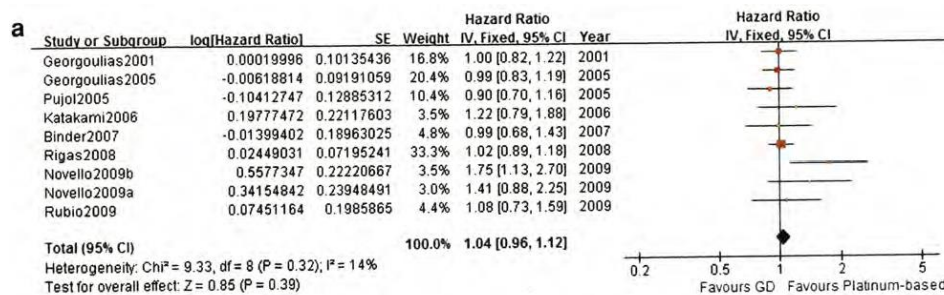


Fig. 2 The efficacy meta-analysis between gemcitabine plus docetaxel (GO) and platinum-based regimens. a The pooled HR for overall did not display a difference between the two groups (HR = 1.04. 95% CI = 0.96-1.12. p = 0.39).

4. Fazit der Autoren

In our meta-analysis, we found that the efficacy was comparable between GD regimens and platinum-based regimens according to overall survival and 1-year survival. Although platinum-based regimen had an advantage in TTP and ORR, the advantage was lost when the two trials used sequential regimens were removed.

Sun L et al., 2015 [47].

Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis

Soria JC et al., 2013 [46].

Systematic Review and meta-analysis of randomised,

1. Fragestellung

In the present study, we summarized data from randomized controlled clinical trials comparing chemotherapy or EGFR-TKIs plus bevacizumab with chemotherapy or EGFR-TKIs alone in the first- or second-line treatment of NSCLC to provide evidence for the use of bevacizumab in advanced NSCLC.

2. Methodik

Population:

advanced stage IIIB/IV or recurrent NSCLC with ECOG performance status of 0–2 or Karnofsky performance score >60.

Intervention:

bevacizumab plus chemotherapy; bevacizumab plus EGFR-TKIs; first-line or secondline treatment

Komparator:

chemotherapy alone; TKIs alone; first-line or secondline treatment

Endpunkte:

OS, PFS, ORR, Toxizität

Suchzeitraum:

Bis 10/2014

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

9 (n=3274)

phase II/III trials adding Bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk of bias tool und Publikationbias

Heterogenitätsuntersuchungen: Heterogeneity among the studies was assessed by the Cochran Q statistic and the inconsistency index (I² statistic). The I² statistic (0–100 %) was used to assess the proportion of variability in the results that was attributable to heterogeneity between the trials. If the P value was <0.10, I²>50 % or the Q statistic indicated significant heterogeneity, the reason for the heterogeneity was examined using the random-effects model (DerSimonian–Laird method). Otherwise, the fixed-effects model (Mantel–Haenszel method) was used.

3. Ergebnisdarstellung

Trials	Treatment arms	Cases	Endpoints	Histologies
Johnson [23]	PCb	32	TTP/OR	Ade., LCC, SCC, other
	PCb + Bev 7.5 mg/kg	32		
	PCb + Bev 15 mg/kg	35		
Sandler [3]	PCb	433	OS/PFS/OR	Ade., LCC, BAC, other
	PCb + Bev 15 mg/kg	417		
Reck [4]	GCis	347	OS/PFS/OR	Ade., LCC, other
	GCis + Bev 7.5 mg/kg	345		
	GCis + Bev 15 mg/kg	351		
Soria [24]	PCb	41	OS/PFS/OR	Ade., BAC, LCC, other
	PCb + Bev 15 mg/kg	44		
Niho [25]	PCb	59	OS/PFS/OR	Ade., LCC, other
	PCb + Bev 15 mg/kg	121		
Boutsikou [26]	DCb	61	OS/PFS/OR	Ade., LCC
	DCb + Bev 7.5 mg/kg	56		
Seto [8]	Erl	77	PFS/ORR	Ade.
	Erl + Bev 15 mg/kg	77		
Herbst [9]	CT	41	PFS/OS	LCC, Ade., other
	CT + Bev 15 mg/kg	40		
	Erl + Bev 15 mg/kg	39		
Herbst [7]	Erl	317	PFS/OS/ORR	Ade., LCC, SCC, other
	Erl + Bev 15 mg/kg	319		

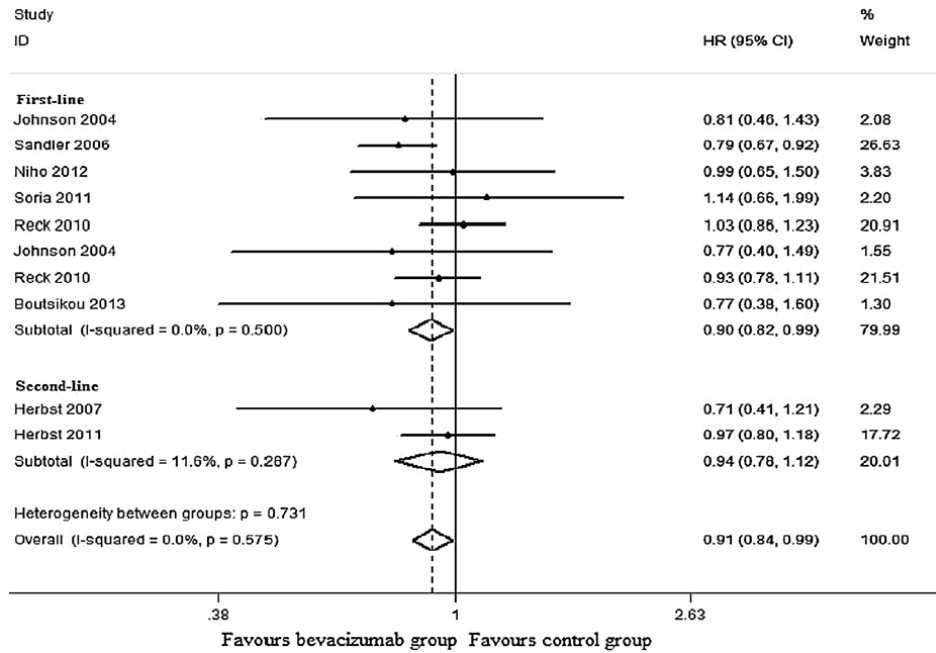
Study	Randomization	Allocation concealment	Blindness	Follow-up	ITT analysis
Johnson [23]	Interactive voice response system	Unclear	No	Yes	Yes
Sandler [3]	Centralized	Unclear	Unclear	Yes	Yes
Reck [4]	Centralized	Yes	Yes	Yes	Yes
Soria [24]	Centralized	Unclear	No	Yes	Yes
Niho [25]	Centralized	Unclear	Unclear	Yes	Yes
Boutsikou [26]	Centralized	Unclear	No	Unclear	Yes
Seto [8]	Centralized	Unclear	Unclear	Ongoing	Yes
Herbst [9]	Centralized	Unclear	Unclear	Yes	Yes
Herbst [7]	Interactive voice response system	Yes	Yes	Yes	Yes

Kein Publikationsbias

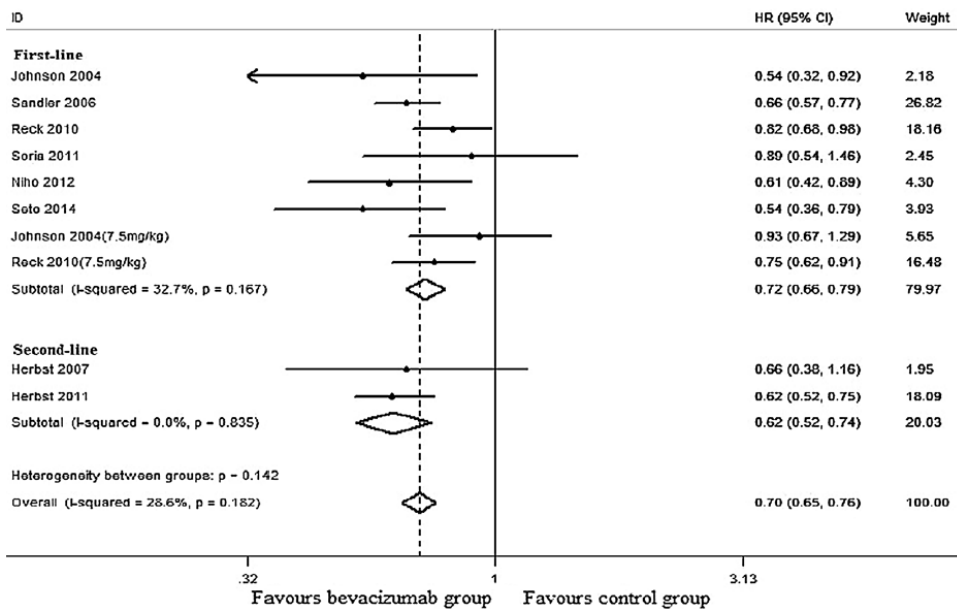
There was slight heterogeneity in the pooled analysis of ORR between different treatment protocols and different lines, and a random-effects model was used for final analysis. There was no significant heterogeneity in the analysis of other indexes, and a fixed-effects model was used.

Unterscheidung nach Therapielinie

OS (6 RCTs, alle CT + BEV vs. CT allein): stat. signifikanter Vorteil für die Kombination mit Bevacizumab in der Erstlinie (HR 0.90, 95 % CI 0.82–0.99, P = 0.029, keinen Heterogenität).



PFS (5 RCTs, CT + BEV vs. CT allein; 1 RCT Erlotinib + BEV vs. Erlotinib Monotherapie): stat. signifikanter Vorteil für die Kombination mit Bevacizumab in der Erstlinie (HR 0.72, 95 % CI 0.66–0.79, P<0.001)

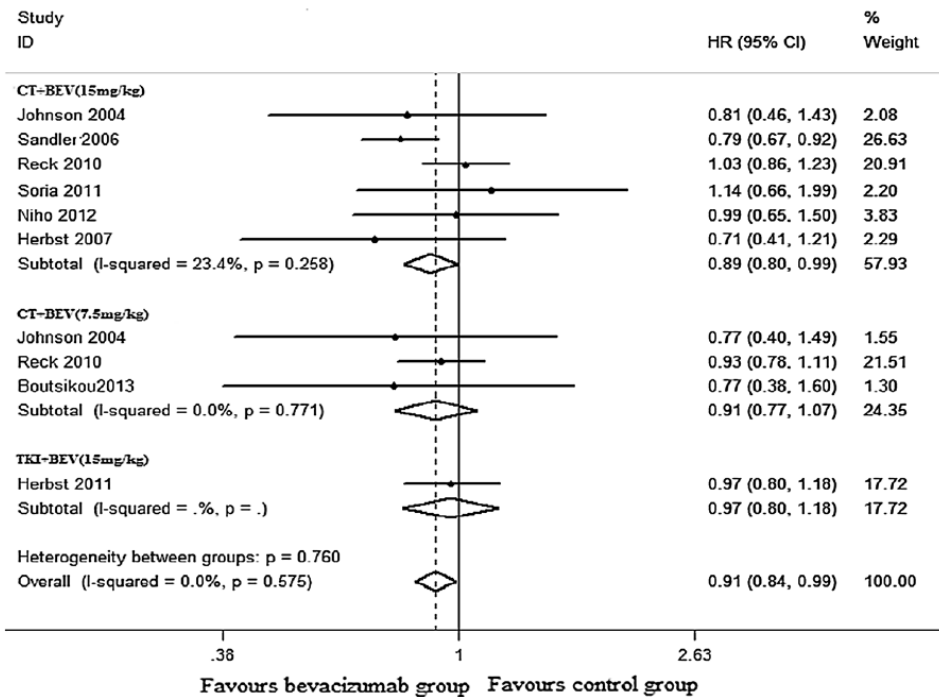


ORR (alle 9 RCTs): stat. signifikanter Vorteil für die Kombination mit Bevacizumab in der Erstlinie (RR 1.58, 95 % CI 1.28–1.95, P<0.001). If the JO25567 trial was excluded from the sensitivity analysis because of moderate heterogeneity (I² = 65.2 %) in the analysis of ORR, the heterogeneity decreased, with the heterogeneity decreased, with I² = 11.5 %, and the ORR results did not change significantly (RR 1.79, 95 % CI 1.57–2.04, P<0.001).

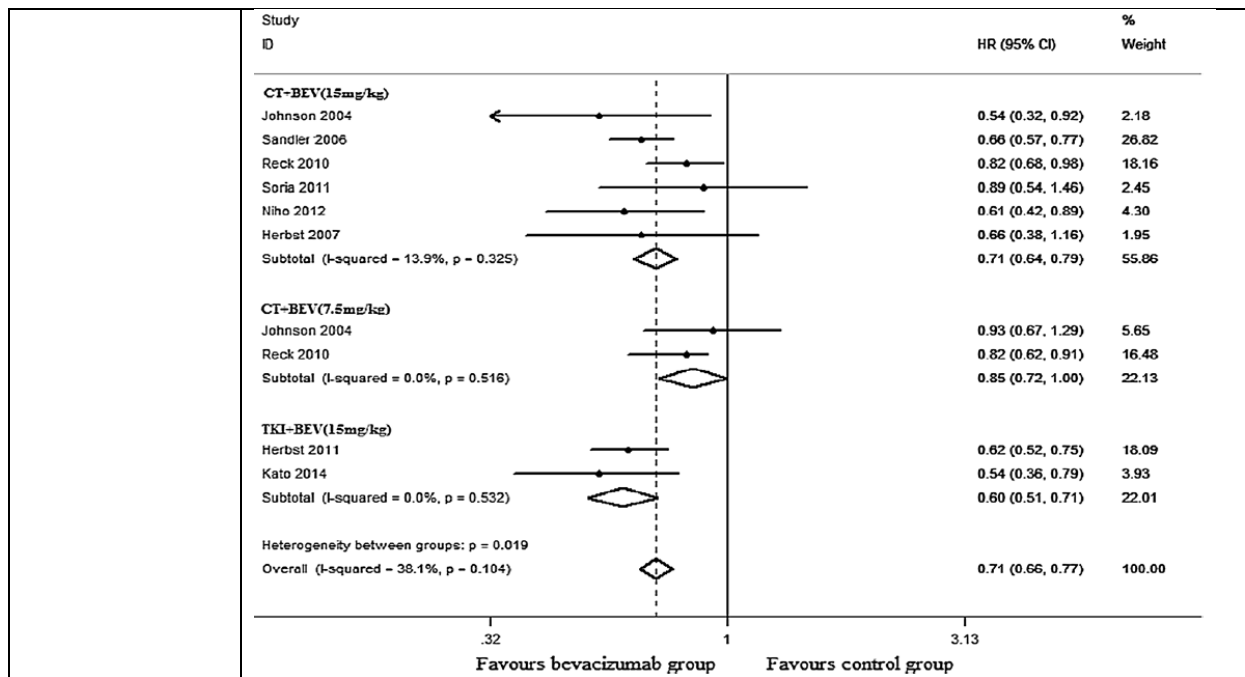
Unterscheidung nach Kombinationspartner

Chemotherapie (6 RCTs): OS, PFS, ORR:

- The results indicated that high doses of bevacizumab significantly prolonged OS, PFS, and ORR (HR 0.89, 95 % CI 0.80–0.99, P = 0.037; HR 0.71, 95 % CI 0.64–0.79, P<0.001; RR 1.85, 95 % CI 1.59–2.15, P<0.01, respectively).
- Among the high-dose group studies, one trial reported on the use of bevacizumab in the second-line treatment of NSCLC. After exclusion of this second-line trial, the results indicated that high doses of bevacizumab significantly improved PFS and ORR (HR 0.71, 95 % CI 0.64–0.79, P<0.001; RR 1.89, 95 % CI 1.61–2.22, P<0.001, respectively), and simultaneously prolonged OS although the difference was not significant (HR 0.90, 95 % CI 0.82–0.99, P = 0.06).
- Low doses of bevacizumab did not improve OS (HR 0.91, 95 % CI 0.77–1.07, P = 0.263), only bringing moderate benefit to PFS and ORR (HR 0.85, 95 % CI 0.72–1.00, P = 0.049; RR 1.60, 95 % CI 1.28–2.0, P<0.001).



Overall survival



PFS

Toxizität

The results indicated that high doses of bevacizumab increased the risk of the CG3 adverse events of leukopenia (RR 1.287, 95 % CI 1.109–1.493, P = 0.001), hypertension (RR 10.306, 95 % CI 4.889–21.725, P<0.01); proteinuria (RR 11.522, 95 % CI 2.377–55.85, P = 0.002), and bleeding events (RR 3.003, 95 % CI 1.508–5.979, P = 0.002). The low-dose bevacizumab group generally showed a lower risk than the high-dose group, and a significantly increased risk of CG3 leukopenia (RR 1.241, 95 % CI 1.019–1.513, P = 0.032), hypertension (RR 3.429, 95 % CI 1.493–7.877, P = 0.004), and bleeding events (RR 3.429, 95 % CI 1.493–7.877, P = 0.005) compared with chemotherapy alone; however, unlike the high-dose bevacizumab group, the low-dose group did not show increased risk of proteinuria (RR 3.115, 95 % CI 0.327–29.672, P = 0.323).

4. **Fazit der Autoren:** In conclusion, the addition of bevacizumab to chemotherapy or erlotinib can significantly improve PFS and ORR in the first- and second-line treatment of advanced NSCLC, with an acceptable and tolerated risk of bleeding events, hypertension, proteinuria, and rash. Bevacizumab plus chemotherapy can also provide an OS benefit; however, whether bevacizumab plus erlotinib can prolong OS needs further validation.

Soria JC et al., 2013 [46].
Systematic Review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials

1. Fragestellung

To further assess the efficacy (in terms of OS and PFS) and toxicity of bevacizumab used in combination with platinum-based chemotherapy, compared with chemotherapy alone, in the first-line treatment of patients with advanced NSCLC

2. Methodik

<p>adding Bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer</p> <p>Mörth C et al., 2014 [31].</p> <p>Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies</p>	<p>Population: patients with inoperable locally advanced (stage IIIB), recurrent or metastatic NSCLC</p> <p>Intervention: first-line bevacizumab plus platinum-based chemotherapy</p> <p>Komparator: chemotherapy alone (platinum-based) without bevacizumab</p> <p>Endpunkte: OS, PFS</p> <p>Suchzeitraum: bis 04/ 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 Phase II und III Studien (2 194)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The quality of trials and the risk of bias were assessed by considering randomisation methods, stratification factors, blinding, follow-up and intention-to-treat analysis.</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: Random-effect models were used in cases of significant and unexplained heterogeneity. The chi-squared heterogeneity test was used to test for gross statistical heterogeneity between the trials. The I2 statistic (0%–100%) was used to assess the proportion of variability in the results that was attributable to heterogeneity between the trials</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>
---	---

Siehe auch:

Luo et al., 2015 [29].

Trial	Design, main inclusion/exclusion criteria, primary end point	Treatment arms ^a	N analysed /randomly assigned patients
AVF-0757g [24]	Design: open-label, parallel-group, multicentre, blinded assessment phase II Inclusion criteria: histologically confirmed stage IIIB (with pleural effusion), stage IV or recurrent NSCLC; ECOG PS ≤2; life expectancy ≥3 months; no previous chemotherapy, biological therapy or radiotherapy. Exclusions included: CNS metastasis, therapeutic anticoagulation, uncontrolled hypertension Primary end point: PFS Tumour assessment: every three cycles (i.e. 9 weeks) for the first six cycles and every four cycles (12 weeks) thereafter	Bevacizumab 7.5 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Bevacizumab 15 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Carboplatin + paclitaxel	32/32 34/35 32/32
ECOG 4599 [21]	Design: open-label, parallel-group, multicentre, phase III Inclusion criteria: histologically or cytologically confirmed, predominantly non-squamous stage IIIB (with pleural effusion), stage IV or recurrent NSCLC; ECOG PS 0-1; no previous chemotherapy. Exclusions included: haemoptysis (≥2.5 ml per episode), tumours invading or abutting major blood vessels, CNS metastasis, therapeutic anticoagulation, uncontrolled hypertension Primary end point: OS Tumour assessment: every two cycles (i.e. every 6 weeks) for 24 weeks and then every three cycles thereafter	Bevacizumab 15 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Carboplatin + paclitaxel	434/434 444/444
AVAIL [22]	Design: double-blind, parallel-group, multicentre, international, phase III Inclusion criteria: histologically or cytologically confirmed, stage IIIB (with supraventricular lymph node metastasis, or malignant pleural or pericardial effusion), stage IV or recurrent non-squamous NSCLC; ECOG PS 0-1; no previous chemotherapy. Exclusions included: haemoptysis (≥2.5 ml per episode), CNS metastasis, therapeutic anticoagulation, uncontrolled hypertension Primary end point: PFS Tumour assessment: every three cycles	Bevacizumab 7.5 mg/kg + cisplatin + gemcitabine Bevacizumab 15 mg/kg + cisplatin + gemcitabine Cisplatin + gemcitabine + placebo (low or high dose)	345/345 351/351 347/347
JO19907 [31]	Design: open-label, parallel-group, multicentre, phase II Inclusion criteria: previously untreated stage IIIB (with pleural and/or pericardial effusion and/or pleural dissemination), IV or recurrent non-squamous NSCLC; ECOG PS 0-1. Exclusions included haemoptysis and CNS metastasis, uncontrolled hypertension Primary end point: PFS Tumour assessment: every 6 weeks for the first 18 weeks and every 9 weeks thereafter	Bevacizumab 15 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Carboplatin + paclitaxel	117/121 58/59

^aDoses: carboplatin, dosed to a target area under the curve of 6 mg/ml/min; paclitaxel, 200 mg/m²; cisplatin, 80 mg/m²; gemcitabine, 1250 mg/m². In all trials, treatment was administered in 3-week cycles for up to six cycles, or until disease progression or unacceptable toxicity. Patients who completed six cycles of bevacizumab-containing therapy in ECOG 4599, AVAIL and JO19907 then received bevacizumab monotherapy until disease progression or unacceptable toxicity. In AVF-0757g, non-progressing patients randomly assigned to bevacizumab could receive up to 18 doses of bevacizumab following the initial six cycles. Patients in the control arms were permitted to receive bevacizumab (15 mg/kg) on disease progression.

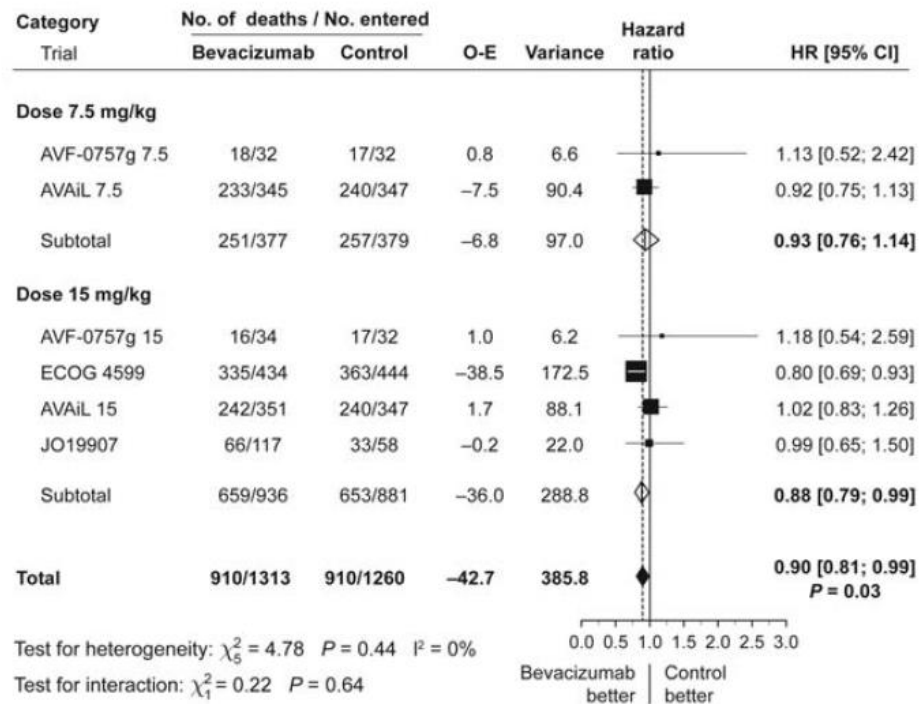
^bExperimental arm.

CNS, central nervous system; NSCLC, non-small-cell lung cancer; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, performance status; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

All trials used central randomisation stratified using between one and four factors (Table 2). Only one trial was doubleblind. For the main end point of this study, OS, an objective end point, the absence of blinding was not a problem. The proportion of randomly assigned patients excluded from the analysis by trial ranged from 0% to <3% and overall was 0.3%. Follow-up was good without clear imbalance between arms.

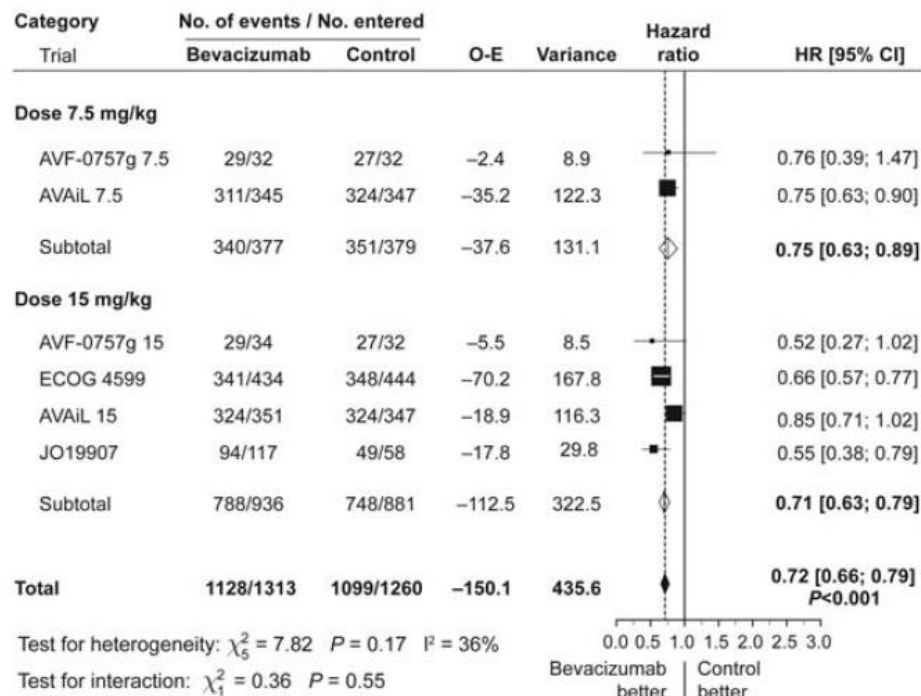
Overall survival (4 trials, 2.194 patients):

statistically significant difference in favor of bevacizumab plus chemotherapy, compared with chemotherapy alone, with HR of 0.90 (95% CI 0.81, 0.99; p = 0.03, I²=0%). No significant difference between the two Bevacizumab doses (7.5 mg, 15 mg).



PFS (4 trials, 2.194 patients):

statistically significant difference in favor of bevacizumab plus chemotherapy, compared with chemotherapy alone HR of 0.72 (95% CI 0.66, 0.79; *P* < 0.001).



Toxicity:

Bevacizumab significantly increased the risk of grade ≥ 3 events of proteinuria (OR 4.81; 95% CI 2.28, 10.1), hypertension (OR 3.69; 95% CI 2.49, 5.47), haemorrhagic events (OR 2.67; 95% CI 1.63, 4.39), neutropenia (OR 1.53; 95% CI 1.25, 1.87) and febrile neutropenia (OR 1.72; 95% CI 1.01, 2.95), compared with

	<p>chemotherapy alone</p> <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>The effect on OS was greater in adenocarcinoma, compared with other histological types, while that on OS and PFS was greater in patients with a loss in body weight of ≤5%, compared with >5%.</p> <p>In conclusion, this meta-analysis of randomised studies indicates that bevacizumab significantly prolonged OS and PFS when added to standard platinum-based chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced NSCLC, with no unexpected toxicity patterns being evident.</p>
<p>Mörth C et al., 2014 [31].</p> <p>Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies</p> <p><u>Siehe auch:</u></p> <p>Luo et al., 2015 [29].</p> <p>Li M et al., 2012 [27].</p> <p>Pemetrexed plus platinum as the first-line</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The purpose of this study was to compare the efficacy and tolerability of first-line treatment with combination versus single agent chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and performance status (PS) 2</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>advanced NCSLC mit PS 2</p> <p>Intervention:</p> <p>combination chemotherapy</p> <p>Komparator:</p> <p>single agent chemotherapy</p> <p>Endpunkte:</p> <p>OS, PFS, ORR</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>Bis 07/213</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <p>12 (1114)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>Cochrane's risk of bias tool</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: I²</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>MÖRTH et al.</p>

treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials

Table 1
Characteristics of eligible trials.

Author [trial name] (ref)	Study phase	Treatment arms	Dose and schedule of chemotherapy	PS analysis	No of patients
Kosmidis [8]	II	Gemcitabine Carboplatin-Gemcitabine	1250 mg/m ² day 1 + 14, q4w 3 AUC - 1250 mg/m ² day 1 + 14, q4w	Dedicated to PS 2	47 43
Morabito [CAPPA-2] [9]	III	Gemcitabine	1200 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Dedicated to PS 2	28
Reynolds [USO-03012] [10]	III	Cisplatin-Gemcitabine	98-1200 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Dedicated to PS 2	29
Zukin [11]	III	Carboplatin-Gemcitabine	1250 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Dedicated to PS 2	85
Comella [SICOG 9909] [14]	III	Pemetrexed Carboplatin-Pemetrexed Gemcitabine Paclitaxel	500 mg/m ² day 1, q3w 5 AUC - 500 mg/m ² day 1, q3w 1200 mg/m ² day 1 + 8 + 15, q4w 100 mg/m ² day 1 + 8 + 15, q4w	Dedicated to PS 2 Subset analysis	102 103 19 22
Georgoulas [15]	III	Gemcitabine-Vinorelbine Docetaxel	1000 mg/m ² -80 mg/m ² day 1 + 8, q3w 100 mg/m ² day 1, q3w	Subset analysis	15
Hainsworth [16]	III	Cisplatin-Docetaxel Docetaxel	80 mg/m ² day 2-100 mg/m ² day 1, q3w 36 mg/m ² day 1 + 8 + 15, q4w	Subset analysis	57
Le Chevalier [17]	III	Docetaxel-Gemcitabine Vinorelbine	30 mg/m ² -800 mg/m ² day 1 + 8 + 15, q4w 30 mg/m ² weekly	Subset analysis	65 46
Lilenbaum [CALGB 9730] [18]	III	Cisplatin-Vinorelbine	120 mg/m ² day 1 + 29 -> q6w, 30 mg/m ² weekly	Subset analysis	42
Perrone [MILES] [19]	III	Cisplatin-Vindesine Paclitaxel Carboplatin-Paclitaxel Vinorelbine	120 mg/m ² day 1 + 29 -> q6w, 3 mg/m ² weekly for 6 wk -> q2w 225 mg/m ² day 1, q3w 6 AUC-225 mg/m ² day 1, q3w 30 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Subset analysis	50 49 45
Quoix [IFCT-0501] [20]	III	Gemcitabine Vinorelbine-Gemcitabine Gemcitabine or Vinorelbine	1200 mg/m ² day 1 + 8, q3w 25-1000 mg/m ² day 1 + 8, q3w 1150 mg/m ² day 1 + 8, q3w or 25 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Subset analysis	44 62
Sederholm [21]	III	Carboplatin-Paclitaxel Gemcitabine Carboplatin-Gemcitabine	6 AUC day 1-90 mg/m ² day 1 + 8 + 15, q4w 1250 mg/m ² day 1 + 8, q3w 5 AUC day 1-1250 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Subset analysis	61 20 24

Abbreviations: ref: reference; PS: performance status; No: number; q4w: every 4 weeks; q3w: every 3 weeks; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; ORR: objective response rate.

no statistical heterogeneity was observed

OS (11 Studien, 1114 Patienten):

- significant improvement in OS in favor of combination treatment compared with single-agent chemotherapy (HR:0.79, 95% CI: 0.71–0.88, p-value < 0.001)
- both for studies dedicated to patients with PS 2 and those that performed subgroup analysis based on PS (HR: 0.73, 95% CI: 0.62–0.87 for studies dedicated to PS 2 and HR: 0.83, 95% CI: 0.72–0.96 for studies with subgroup analysis, p-value for subgroup difference = 0.30)
- improvement in OS was more pronounced in trials with platinum-based combination versus single-agent therapy (HR: 0.71, 95% CI: 0.61–0.81) while no difference was observed in studies with non-platinum based combination (HR: 0.96, 95% CI: 0.80–1.15) (p-value for subgroup difference = 0.009)

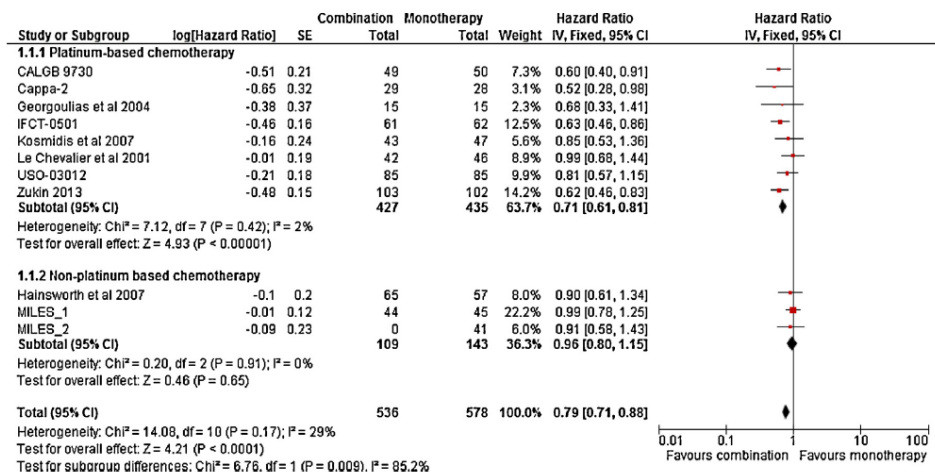


Fig. 2. Forest plot for overall survival (with subgroup analysis based on the administration of platinum-based or non-platinum based chemotherapy in combination arms). The size of the squares indicates the weight of the study. Error bars represent 95% confidence intervals (CIs). The diamond indicates the summary hazard ratio. Values lower than one indicate survival advantage of combination chemotherapy.

PFS (5 Studien, 522 Patienten)

combination chemotherapy resulted in statistically significant longer PFS compared with single agent chemotherapy (HR: 0.61, 95% CI: 0.45–0.84, p-value = 0.002)

ORR (8 Studien, 822 Patienten)

was higher in patients that received combination chemotherapy compared with those received single agent (OR: 2.20, 95% CI: 1.42–3.39, p-value < 0.001)

grades III and IV toxicity (4 Studien)

Due to lack of adequate data, we could not perform meta-analysis on the incidence of other toxicities.

Table 2
Meta-analyses of grade III–IV adverse events.

Toxicity grade III–IV	No of studies	No of patients analyzed	Pooled OR (95% CI)	p-Value
Hematologic				
Anemia	4	519	3.12 (1.55–6.27)	0.001
Trombocytopenia	4	519	12.81 (4.65–33.10)	<0.001
Neutropenia	4	519	7.91 (3.97–15.78)	<0.001
Non-hematologic				
Febrile neutropenia	3	432	0.32 (0.05–2.06)	0.23
Fatigue	3	349	0.75 (0.40–1.40)	0.36
Nausea	3	432	1.21 (0.05–29.34)	0.91

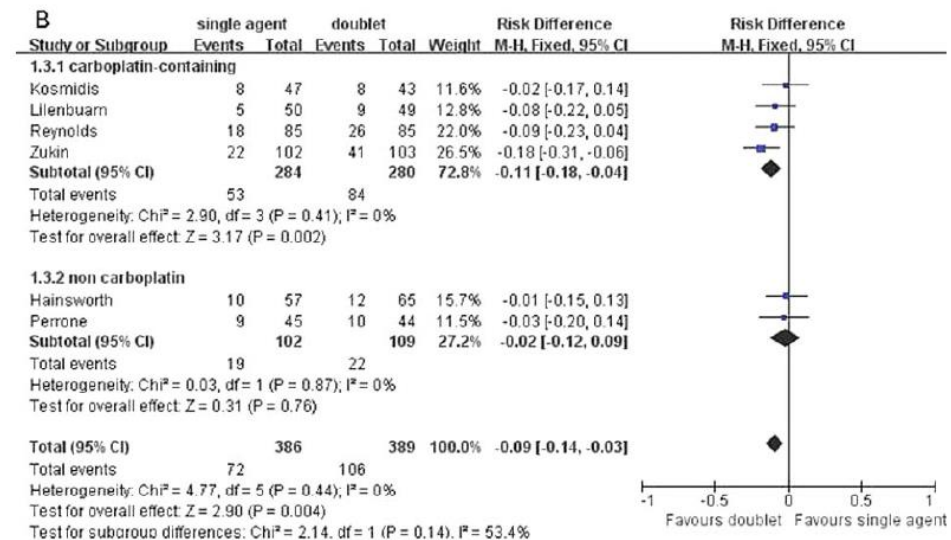
Abbreviations: No: number; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

Luo et al.

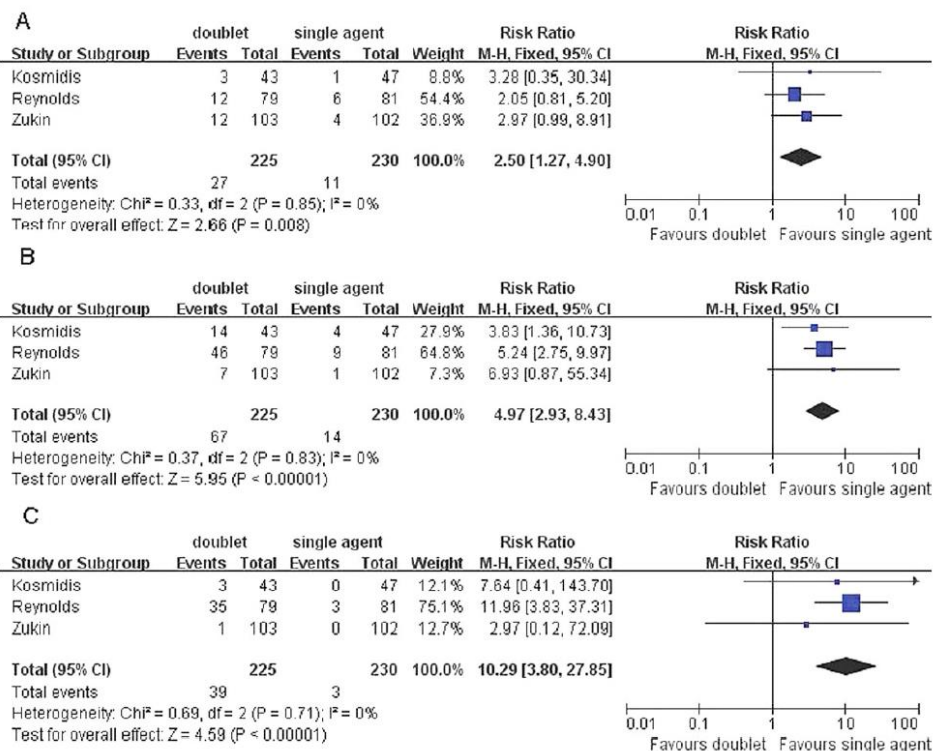
Mortalität:

Für OS vergleichbare Ergebnisse wie Mörth et al.

1-Jahres-Überlebensrate: stat. signifikanter Vorteil mit platinhaltiger Chemotherapie. Kein Unterschied mit nicht-platinhaltiger Chemotherapie



Toxizität:



4. Fazit der Autoren

Mörth et al.: This is the first meta-analysis on the role of combination compared to single-agent chemotherapy as first-line in patients with advanced NSCLC and PS 2. A clear benefit in overall survival was observed in favor of combination chemotherapy. This benefit was substantial irrespectively the type of study. As expected, hematological toxicity was higher in combination chemotherapy. However, the number of deaths due to chemotherapy was low. The observed survival benefit was pronounced when a platinum-based combination was used but disappeared in non-platinum based combinations.

This meta-analysis provides evidence supporting the use of combination chemotherapy in patients with NSCLC and PS 2. However, the patients should be informed about the higher risk for toxicity with the combination chemotherapy and the final treatment strategy should be individualized

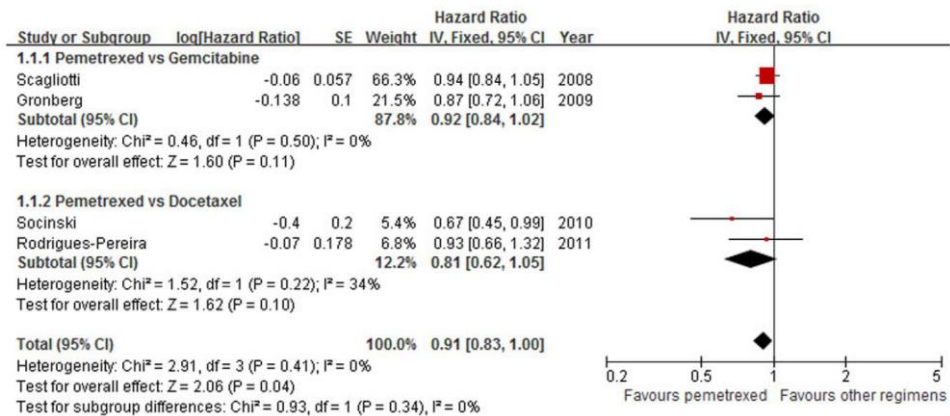
Luo et al.: In conclusion, the results from our meta-analysis imply that carboplatin-containing doublet chemotherapy may well be superior to non-carboplatin containing treatment. Additional prospective clinical trials are warranted to evaluate treatment combinations.

5. Hinweise durch FB Med

Die Ergebnisse von Luo et al. sind mit den Ergebnissen von Mörth et al. vergleichbar. Alle in Luo eingeschlossenen Studien (insgesamt 6) wurden auch in Mörth eingeschlossen, jedoch wurden in Mörth noch 6 weitere Studien eingeschlossen. Diese Diskrepanz lässt sich weder durch den Suchzeitraum noch durch andere Parameter erklären. Luo fand, ohne dies explizit in den Ein- und

	<p>Ausschlussgründen zu nennen, ausschließlich Studien zu Carboplatin, während bei Mörth auch Studien zu Cisplatin eingeschlossen wurden. Luo untersuchte neben OS auch Ansprechen und die 1-Jahres Überlebensrate.</p>																																																																									
<p>Li M et al., 2012 [27]. Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials</p> <p>Jiang J et al., 2013 [25]. Paclitaxel plus platinum or gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results from 6 randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the efficacy and toxicities of pemetrexed plus platinum with other platinum regimens in patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: previously untreated NSCLC patients stage IIIB or IV</p> <p>Intervention: pemetrexed plus cisplatin or carboplatin chemotherapy (PPC)</p> <p>Komparator: third-generation agents plus cisplatin or carboplatin regimens (PBR)</p> <p>Endpunkt: OS, PFS, Response, Toxizität</p> <p>Suchzeitraum: Bis 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2518)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad</p> <p>Heterogenität: I²</p>																																																																									
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Table 1. Characteristics of Studies Included in the Meta-analysis.</p> <table border="1" data-bbox="427 1503 1385 1720"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Quality (Scores)</th> <th>Therapy</th> <th>n</th> <th>Age Median</th> <th>Male (%)</th> <th>Stage IIIB(%)</th> <th>Stage IV(%)</th> <th>Non-squ (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Scagliotti et al. [7]</td> <td rowspan="2">3</td> <td>PEM- 500 mg/m2 d1+P-75 mg/m2 d1, q3w</td> <td>862</td> <td>61.1</td> <td>70.2</td> <td>23.8</td> <td>76.2</td> <td>71.7</td> </tr> <tr> <td>GEM-1,250 mg/m2 d1,8+P-75 mg/m2 d1, q3w</td> <td>863</td> <td>61.0</td> <td>70.1</td> <td>24.3</td> <td>75.7</td> <td>73.5</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Gronberg et al. [9]</td> <td rowspan="2">3</td> <td>PEM- 500 mg/m2 d1+P#-AUC 5 d1, q3w</td> <td>219</td> <td>64</td> <td>56</td> <td>29</td> <td>71</td> <td>74</td> </tr> <tr> <td>GEM-1,000 mg/m2 d1,8+P#-AUC 5 d1, q3w</td> <td>217</td> <td>66</td> <td>59</td> <td>28</td> <td>72</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Socinski et al. [10]</td> <td rowspan="2">2</td> <td>PEM- 500 mg/m2 d1+P#-AUC 6 d1, q3w</td> <td>74</td> <td>66</td> <td>55</td> <td>7</td> <td>93</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>Doc-75 mg/m2 d1+P#-AUC 6 d1, q3w</td> <td>72</td> <td>65</td> <td>58</td> <td>8</td> <td>92</td> <td>81</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Rodrigues-Pereira et al. [17]</td> <td rowspan="2">3</td> <td>PEM- 500 mg/m2 d1+P#-AUC 5 d1, q3w</td> <td>106</td> <td>60.1</td> <td>60.4</td> <td>16</td> <td>84</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Doc-75 mg/m2 d1+P#-AUC 5 d1, q3w</td> <td>105</td> <td>58.9</td> <td>47.6</td> <td>21.9</td> <td>78.1</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>OS (4 RCTs):</p> <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikanter Vorteil der Pemetrexed-Regime (HR=0.91, 95% CI:0.83–1.00, p=0.04; I²=0) Subgroup analysis was conducted according to the different drugs used in PBR. Compared with gemcitabine or docetaxel plus platinum, PPC showed a beneficial trend in terms of OS despite a lack of statistical significance (HR = 0.92, 95% CI: 0.84–1.02, p =0.11; HR= 0.81, 95% CI: 0.62–1.05, p =0.10, 	Study	Quality (Scores)	Therapy	n	Age Median	Male (%)	Stage IIIB(%)	Stage IV(%)	Non-squ (%)	Scagliotti et al. [7]	3	PEM- 500 mg/m2 d1+P-75 mg/m2 d1, q3w	862	61.1	70.2	23.8	76.2	71.7	GEM-1,250 mg/m2 d1,8+P-75 mg/m2 d1, q3w	863	61.0	70.1	24.3	75.7	73.5	Gronberg et al. [9]	3	PEM- 500 mg/m2 d1+P#-AUC 5 d1, q3w	219	64	56	29	71	74	GEM-1,000 mg/m2 d1,8+P#-AUC 5 d1, q3w	217	66	59	28	72	77	Socinski et al. [10]	2	PEM- 500 mg/m2 d1+P#-AUC 6 d1, q3w	74	66	55	7	93	70	Doc-75 mg/m2 d1+P#-AUC 6 d1, q3w	72	65	58	8	92	81	Rodrigues-Pereira et al. [17]	3	PEM- 500 mg/m2 d1+P#-AUC 5 d1, q3w	106	60.1	60.4	16	84	100	Doc-75 mg/m2 d1+P#-AUC 5 d1, q3w	105	58.9	47.6	21.9	78.1	100
Study	Quality (Scores)	Therapy	n	Age Median	Male (%)	Stage IIIB(%)	Stage IV(%)	Non-squ (%)																																																																		
Scagliotti et al. [7]	3	PEM- 500 mg/m2 d1+P-75 mg/m2 d1, q3w	862	61.1	70.2	23.8	76.2	71.7																																																																		
		GEM-1,250 mg/m2 d1,8+P-75 mg/m2 d1, q3w	863	61.0	70.1	24.3	75.7	73.5																																																																		
Gronberg et al. [9]	3	PEM- 500 mg/m2 d1+P#-AUC 5 d1, q3w	219	64	56	29	71	74																																																																		
		GEM-1,000 mg/m2 d1,8+P#-AUC 5 d1, q3w	217	66	59	28	72	77																																																																		
Socinski et al. [10]	2	PEM- 500 mg/m2 d1+P#-AUC 6 d1, q3w	74	66	55	7	93	70																																																																		
		Doc-75 mg/m2 d1+P#-AUC 6 d1, q3w	72	65	58	8	92	81																																																																		
Rodrigues-Pereira et al. [17]	3	PEM- 500 mg/m2 d1+P#-AUC 5 d1, q3w	106	60.1	60.4	16	84	100																																																																		
		Doc-75 mg/m2 d1+P#-AUC 5 d1, q3w	105	58.9	47.6	21.9	78.1	100																																																																		

respectively). There was no evidence of heterogeneity between the studies ($I^2 = 0\%$, $p = 0.50$; $I^2 = 34\%$, $p = 0.22$, respectively). There was no evidence of statistical interaction between the two subgroups ($p = 0.36$).



PFS (2 RCTs): Kein Unterschied

Toxizität:

- **Hematological Toxicity:** Chemotherapy toxicity was described as patients experiencing grade 3–4 toxicity. Compared with other PBR, PPC led to less grade 3–4 neutropenia and leukopenia (OR = 0.50, 95% CI: 0.34–0.74, $p = 0.0005$; OR = 0.41, 95% CI: 0.25–0.65, $p = 0.0002$, respectively). Compared with the gemcitabine-based regimen, a statistically significant decrease in thrombocytopenia but not in anemia was observed (OR = 0.28, 95% CI: 0.21–0.37, $p = 0.00001$; OR = 0.72, 95% CI: 0.39–1.34, $p = 0.30$, respectively). Compared with the docetaxel-based regimen, a statistically significant increase in thrombocytopenia and anemia was observed (OR = 5.75, 95% CI: 2.45–13.52, $p = 0.0001$; OR = 9.95, 95% CI: 2.94–33.68, $p = 0.0002$, respectively). The pooled ORs for hematological toxicity were performed using the random-effect model because of heterogeneities.
- **Non-hematological Toxicity:** Compared with other PBR, PPC led to more grade 3–4 nausea (OR = 1.63, 95% CI: 1.11–2.39, $p = 0.01$) but not vomiting and diarrhea (OR = 0.98, 95% CI: 0.67–1.44, $p = 0.92$; OR = 0.24, 95% CI: 0.05–1.13, $p = 0.07$, respectively). There was no significant heterogeneity for all the nonhematological toxicity analyses.

4. Fazit der Autoren

The main finding of the present meta-analysis is that PPC improved OS homogeneously and significantly, when compared with other PBR, with a 9% reduction in the risk of death. But the subgroup meta-analysis concerning gemcitabine and docetaxel failed to show positive benefits in PPC. Although the association between histology and survival in NSCLC is controversial, our results show a significant 13% OS improvement in non-squamous patients treated with pemetrexed. There were more non-squamous patients than squamous patients in

	<p>the selected four trials (from 70% to 100%), implying that non-squamous patients might play a greater role in the meta-analysis of OS for all NSCLC patients.</p> <p>In conclusion, this meta-analysis demonstrates that PPC in the first-line setting leads to a significant survival advantage for advanced NSCLC patients and non-squamous patients compared with other PBR. Taking into account less toxicity (such as neutropenia and leukopenia), PPC could be considered as the firstline treatment option for patients with advanced NSCLC, especially those with non-squamous histology.</p>
<p>Jiang J et al., 2013 [25].</p> <p>Paclitaxel plus platinum or gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results from 6 randomized controlled trials</p> <p>Cui J et al., 2013 [7].</p> <p>The Efficacy of Bevacizumab Compared with Other Targeted Drugs for Patients with Advanced NSCLC: A Meta-Analysis from 30 Randomized Controlled Clinical Trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to compare the efficacy and toxicity of paclitaxel plus platinum (TP) with gemcitabine plus platinum (GP) in untreated advanced non-small-cell lung cancer by a meta-analysis.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients must be cytologically or pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III–IV stage, patients must be <u>chemotherapy-naive</u></p> <p>Intervention: paclitaxel plus platinum (TP)</p> <p>Komparator: gemcitabine plus platinum (GP)</p> <p>Endpunkt: efficacy, toxicity</p> <p>Suchzeitraum: bis 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 (n=2.793)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad</p> <p>Heterogenität: I²</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>As there were no double-blind trials, the highest quality scores of the 6 trials according to Jadad's method were 3, and all 6 trials scored 3.</p> <p>Kein Publikationsbias</p>

Table 1 Characteristics of the 6 trials eligible for the meta-analysis

Study ID [references]	Regimens	n(ITT)	n(t)	Male (%)	PS 0-1 (%)	Median age (years)	SCC (%)	IV or recurrent (%)	MST (95 % CI) (months)
Scagliotti2002 [19]	G 1250 mg/m ² d1,8 + P 75 mg/m ² d1	205	205	81.0	95	63	33.0	81.0	9.8 (8.6–11.2)
	T 225 mg/m ² d1 + C AUC 6.0 d1	204	201	76.0	92	62	32.0	82.0	10.0 (9.0–12.5)
Schiller2002 [20]	G 1000 mg/m ² d1,8,15 + P 100 mg/m ² d1 ^a	301	293	62.0	95	64	–	86.0	8.1 (7.2–9.4)
	T 135 mg/m ² d1 + P 75 mg/m ² d1	303	300	64.0	94	62	–	89.0	7.8 (7.0–8.9)
Smit2003 [21]	T 225 mg/m ² d1 + C AUC 6.0 d1	299	293	62.0	95	63	–	86.0	8.1 (7.0–9.5)
	G 1250 mg/m ² d1,8 + P 80 mg/m ² d1	160	158	70.6	88.8	57	25.6	79.4	8.9 (7.8–10.5)
Langer2007 [22]	T 175 mg/m ² d1 + P 80 mg/m ² d1	159	154	59.7	88	57	18.9	81.8	8.1 (6.2–9.9)
	G 1000 mg/m ² d1,8 + P 60 mg/m ² d1	49	47	59.0	PS = 2	67	21.0	83.0	6.9
Ohe2007 [23]	T 200 mg/m ² d1 + C AUC 6.0 d1	54	51	74.0	PS = 2	65	18.0	92.0	6.2
	G 1000 mg/m ² d1,8 + P 80 mg/m ² d1	151	151	69.2	100	61	19.9	79.5	14.0
Treat2010 [24]	T 200 mg/m ² d1 + C AUC 6.0 d1	150	148	68.3	100	63	21.4	80.7	12.3
	G 1000 mg/m ² d1,8 + C AUC 5.5 d1	379	356	58.3	99.5	64	17.7	90.0	7.9 (7.1–9.2)
	T 225 mg/m ² d1 + C AUC 6.0 d1	379	366	60.9	98.9	64	16.1	89.4	8.7 (7.7–9.9)

d day, G gemcitabine, T paclitaxel, P cisplatin, C carboplatin, AUC area under the curve, n(ITT) number of patients for the intention-to-treatment analysis, n(t) number of patients receiving at least one dose treatment, PS performance status according to ECOG/WHO/Zubrod, SCC squamous cell carcinoma, MST median survival time

^a Repeated every 4 weeks, other regimens repeated every 3 weeks

1-Jahres-Überleben (6 trials): no statistically significant difference (RR = 0.99, 95% CI = 0.90–1.09, p = 0.87; I²=6%)

Gesamtüberleben (6 trials): no statistically significant difference (RR = 1.06, 95% CI = 1.00–1.13, p = 0.07; I²=16%)

Response (6 trials): no statistically significant difference (RR = 0.99, 95 % CI = 0.88–1.13, p = 0.92, I²=9%)

Toxicity: Grade 3–4 nausea or vomiting was less frequent in the TP than the GP group (10.5 vs. 17.4 %, RR = 0.53, 95 % CI = 0.35–0.78, p = 0.002). Grade 3–4 sensory neuropathy and fatigue were comparable between the TP and GP arms. Grade 3–4 anemia (8.8 vs. 22.4 %, RR = 0.37, 95 % CI = 0.30–0.45, p<0.00001) and thrombocytopenia (8.8 vs. 47.8 %, RR = 0.20, 95 % CI = 0.14–0.27, p<0.00001) were less frequent in the TP than the GP group.

4. Fazit der Autoren

Paclitaxel plus platinum had similar efficacy and less toxicity compared with gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer.

In order to avoid the bias caused by different platinum, we conducted sensitivity analyses after omitting trials in which paclitaxel was compared with gemcitabine combined with a different platinum. All the sensitivity analyses agreed with the above results.

Cui J et al., 2013 [7].
The Efficacy of Bevacizumab Compared with Other Targeted Drugs for Patients with Advanced

1. Fragestellung
The extent of the benefit of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of advanced nonsmall- cell lung cancer (NSCLC) is still unclear. We performed this meta-analysis to compare the efficacy of bevacizumab with other commonly used targeted drugs for different patients with advanced NSCLC.

2. Methodik

Population: patients with confirmed stage IIIB, stage IV or recurrent NSCLC

NSCLC: A Meta-Analysis from 30 Randomized Controlled Clinical Trials
Burotto M et al., 2015 [6].

Gefitinib and Erlotinib in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Toxicity and Efficacy of Randomized Clinical Trials

based on historical or cytological evidence, 1. und 2. Linie
Intervention: bevacizumab (15 mg/kg) with chemotherapy
Komparator: standard chemotherapy alone
Endpunkt: OS, ORR, PFS **Methode:** systematic review and meta-analysis of RCTs (placebo-controlled or other types of superiority trial as well as noninferiorityv trial) **Suchzeitraum:** 1999 to 2011
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 30 (k.A.)
Qualitätsbewertung der Primärstudien: Jadad Score

3. Ergebnisdarstellung

Erste Linie (chemotherapy-naive patients) the pooled OR of response rate was 2.741(95%CI: 2.046, 3.672), the pooled HR for disease progression was 0.645 (95%CI: 0.561, 0.743), the pooled HR for death was 0.790 (95%CI: 0.674, 0.926), respectively

2. Linie adjusted HR for previously-treated patients was 0.680 (95%CI: 0.492, 0.942) EGFR-Status

Table 2. Crude and risk-adjusted hazard ratio of BEV comparing to C/E/G.

patients	Response variable	Treatment group	Number of trials	Crude		Adjusted	
				HR _{Crude}	95%CI	HR _{Adjusted}	95%CI
Chemotherapy-naïve	HR _{PFS}	Bev	3	0.753	(0.570, 0.996)	0.847*	(0.687, 1.043)
		C/E/G	18	1	-	1	-
Previously-treated	HR _{PFS}	Bev	2	0.758	(0.482, 1.191)	0.680*	(0.492,0.942)
		C/E/G	6	1	-	1	-
Chemotherapy-naïve	HR _{OS}	Bev	2	0.774	(0.617, 0.972)	1.151**	(0.828, 1.600)
		C/E/G	18	1	-	1	-
Previously-treated	HR _{OS}	Bev	2	0.985	(0.658, 1.475)	1.262**	(0.927, 1.710)
		C/E/G	6	1	-	1	-

*HR_{adjusted} was adjusted by ln(OR_{OS}).
**HR_{adjusted} was adjusted by ln(HR_{PFS}).

Among the 30 clinical trials included in the meta-analysis, 25 reported hazard ratios for PFS and OS (HRPFS and HROS) and the corresponding 95% confidence intervals (CIs). For other 5 trials, 3 reported the HRPFS directly and 2 reported the HROS directly. In terms of the efficacy for patients treated with gefitinib (2 trials [15,17] for EGFR-mutated patients among 14 clinical trials), meta-analysis showed that pooled ORORR in EGFRmutated patients was 4.862 (95%CI: 3.064, 7.715; I2= 20.2%; Figure 3) compared to 1.199 (95%CI: 1.003, 1.434; I2 =43.3%) in EGFR untested patients (P,0.001). Pooled HRPFS in EGFRmutated patients (0.379, 95%CI: 0.235, 0.611; I2 = 74.2%) was smaller than that in EGFR untested patients (0.896, 95%CI: 0.738, 1.087; I2= 79.1%, P= 0.001). In addition, pooled HROS in EGFR-mutated patients was 1.046 (95%CI: 0.509, 2.149; I2 = 63.0%), compared to 1.005 (95%CI: 0.924, 1.093; I2 = 38.5%) in EGFR untested patients (P= 0.914). Therefore, in the following comparison, we compared bevacizumab with other targeted drugs (gefitinib, erlotinib and cetuximab) in EGFR untested patients. However, in terms of HROS, the comparison was made in both EGFR-mutated and EGFR untested patients.

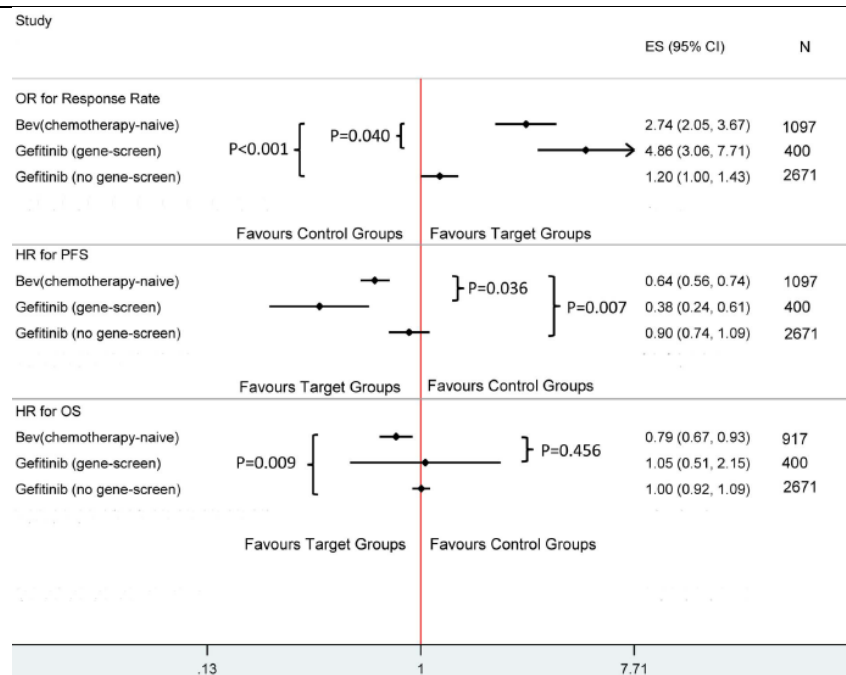


Fig. 3 Response rate, PFS, OS of Bevacizumab versus Gefitinib in NSCLC patients with different EGFR status.

4. Fazit der Autoren: Our meta-analyses showed that compared to other commonly used targeted drugs, chemotherapy with bevacizumab significantly improved patients' response rate, PFS and OS. In addition, bevacizumab provided significantly higher OR_{ORR}, lower HR_{PFS}, and lower HR_{OS} among chemotherapy-naive patients, and lower HR_{PFS} among previous treated patients. It was also found that in EGFRmutated patients, gefitinib significantly improved OR_{ORR} and reduces HR_{PFS}. However, in general patients with EGFR status untested, bevacizumab showed a clear benefit in OR_{ORR}, HR_{PFS}, as well as HR_{OS}, compared with gefitinib.

5. Hinweise durch FB Med von den Autoren:

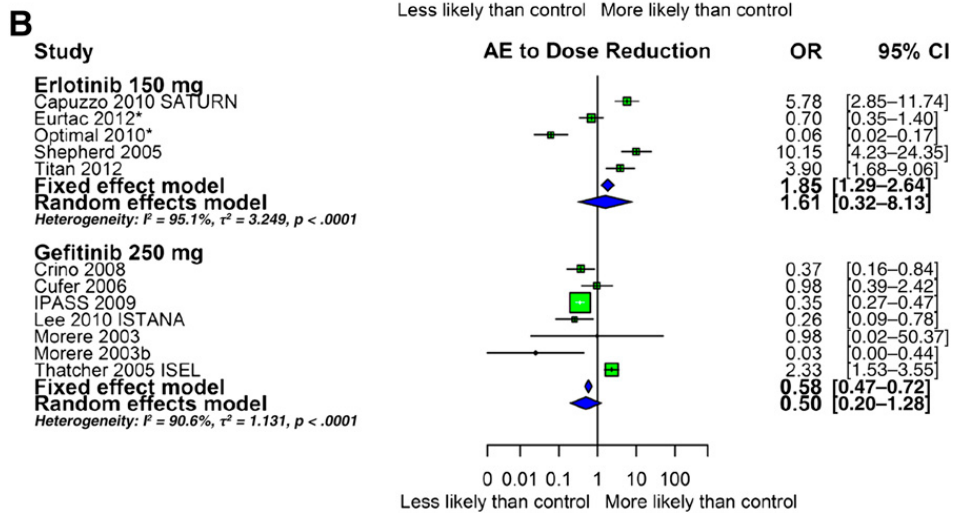
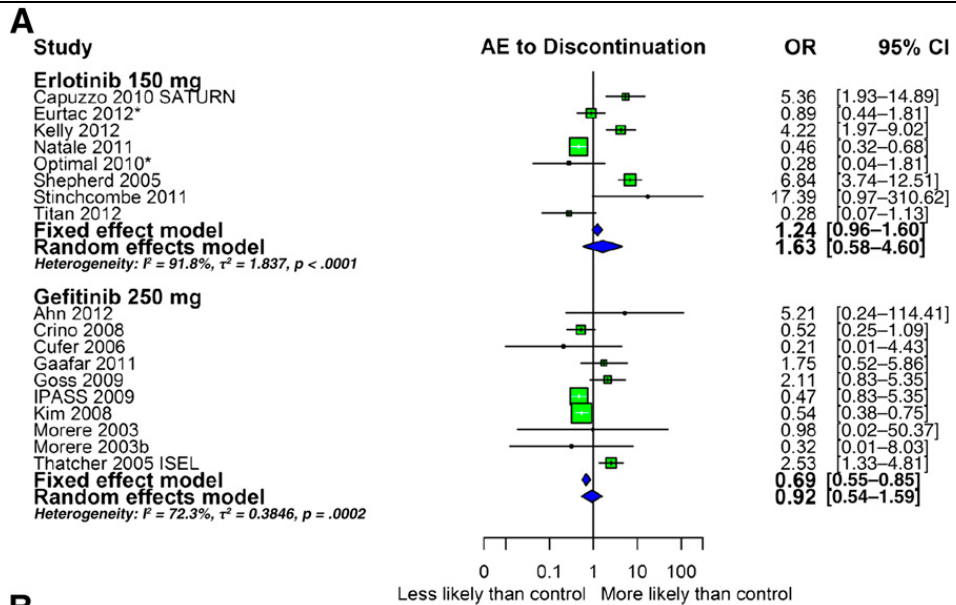
Our study included clinical trials with only slightly different enrollment criteria and patient demographics. However patient characteristics (age, gender, ECOG performance status) were found not to be balanced between groups in a small number of trials. Such patient level difference may lead to heterogeneity in the meta-analysis. Inconsistency of chemotherapies of the control group did exist in this analysis, which could not be eliminated due to the study background. Finally, the clinical trials collected in this study show high heterogeneity.

Burotto M et al., 2015 [6].
Gefitinib and Erlotinib in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Toxicity and

1. Fragestellung
The objective of this study was to compare the efficacy and toxicity of erlotinib, gefitinib, and afatinib in NSCLC.

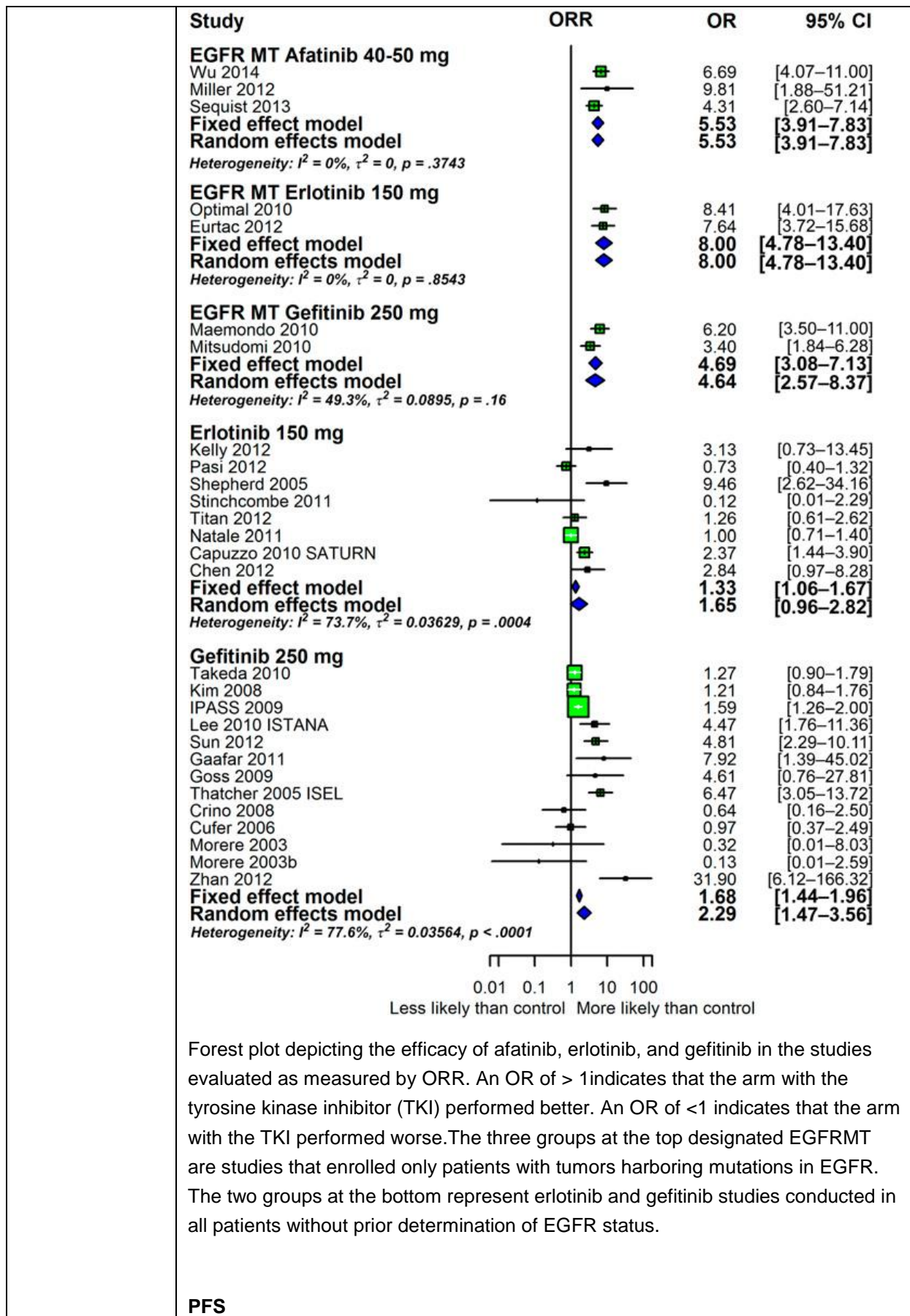
2. Methodik
Population: advanced or metastatic stage IIIB or IV NSCLC according to the sixth American Joint Committee on Cancer classification
Intervention: erlotinib or gefitinib

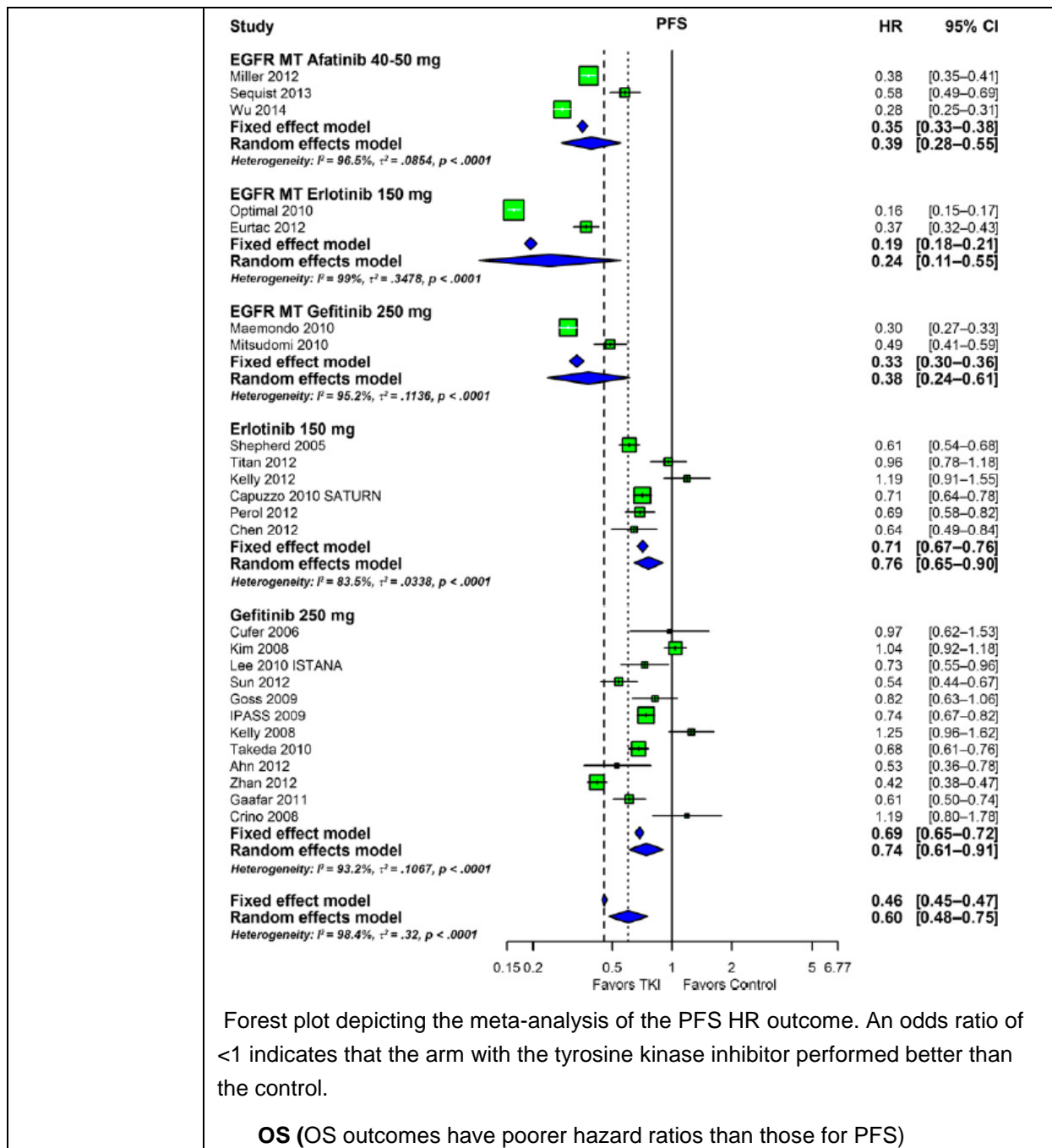
<p>Efficacy of Randomized Clinical Trials</p> <p>Wang F et al., 2012 [48].</p> <p>Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials</p>	<p>Komparatoren: control arm did not receive erlotinib, gefitinib, or any other TKI</p> <p>Endpunkte: primär: PFS or OS; sekundär: nicht spezifiziert</p> <p>Suchzeitraum: 01/2003 – 12/2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Erlotinib: 12/4 227, Gefitinib: 16/7 043</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad-Score (phase II and phase III randomized studies; the treatment arm receiving the EGFR TKI had <40 patients)</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: chi-square test</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Qualität der Studien: trials had median/mean Jadad scores of 3/3.5 and 3/3 for gefitinib and erlotinib, respectively. 12 erlotinib reports included 7 phase III and 5 randomized phase II trials 16 gefitinib studies were 11 phase III and 5 randomized phase II trials for efficacy analyses comparing median OS and PFS distributions in the experimental arms of the erlotinib and gefitinib studies, we also analyzed trials according to the characteristics of the patients enrolled and the line of treatment, using the following groups: monotherapy in second line, monotherapy in first line (including the four trials in patient with mutated EGFR), maintenance or consolidation in first line, and monotherapy in the elderly population.</p> <p>Toxizität There is no direct comparison between erlotinib and gefitinib. Clinical toxicities, including pruritus, rash, anorexia, diarrhea, nausea, fatigue, mucositis, paronychia, and anemia, were similar between erlotinib and gefitinib, although somestatistical differences were observed.</p>



Forest plot depicting the meta-analysis using fixed-and random-effects models for drug discontinuation and dose reduction due to adverse events. An OR>1 indicates that the outcome was more likely to occur in the arm receiving the tyrosine kinase inhibitor. (A): OR for drug discontinuation. (B): OR for dose reduction.

ORR





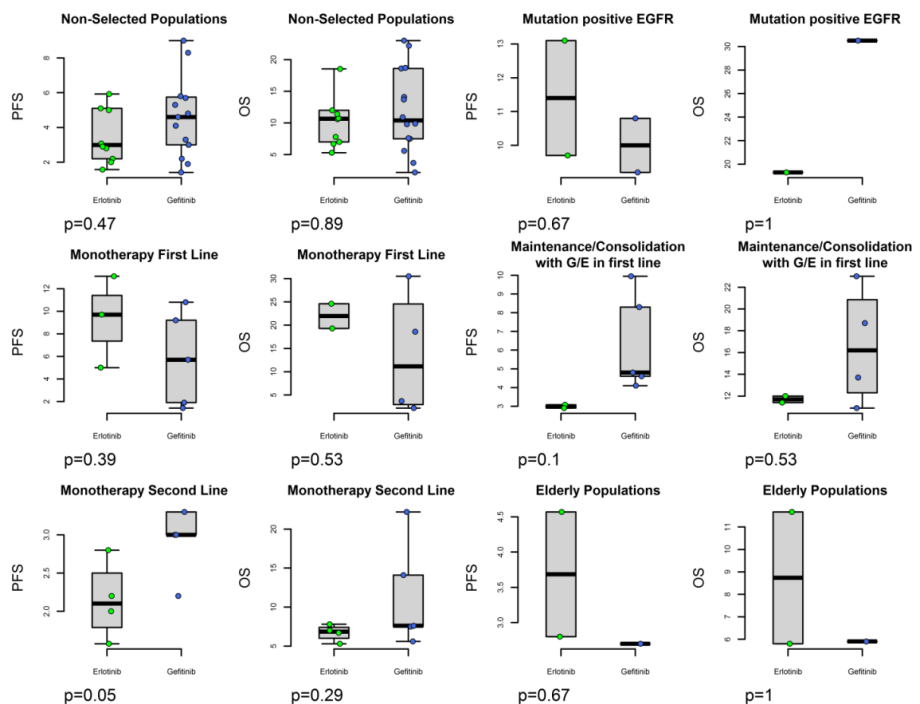
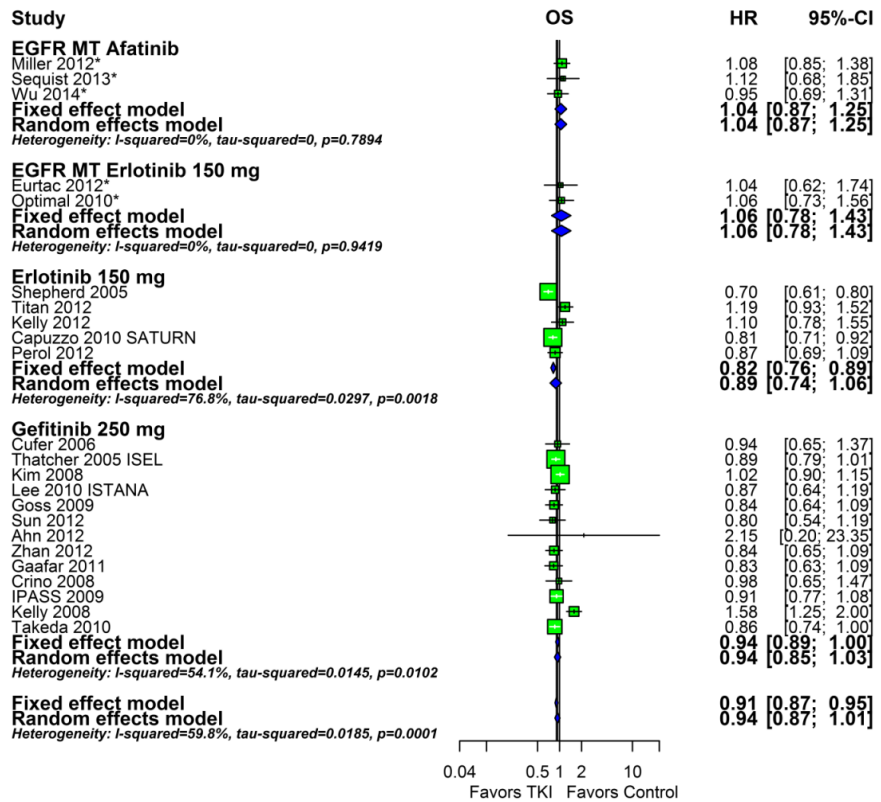


Figure S8: Efficacy analysis in all studies and in various subgroups comparing the efficacy of erlotinib and gefitinib. Results are presented for both reported median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) distributions. Boxplots depict the distributions, including the following attributes: the median (solid bar), interquartile range (IQR, box), the range as 1.5 times the IQR (dashed line, excluding any outliers), and the individual study data overlaid as

	<p>scatterplots.</p> <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Gefitinib has similar activity and toxicity compared with erlotinib and offers a valuable alternative to patients with NSCLC. Afatinib has similar efficacy compared with erlotinib and gefitinib in first-line treatment of tumors harboring EGFR mutations but may be associated with more toxicity, although further studies are needed. Gefitinib deserves consideration for U.S. marketing as a primary treatment for EGFR-mutant NSCLC.</p> <p>5. Hinweise der FBMed von den Autoren: No head-to-head comparisons heterogeneity within subgroups for certain outcomes (i.e., variation between studies exists beyond that for which treatment group accounts) some might argue the 150-mg erlotinib dose is the maximum tolerated dose but that the 250-mg gefitinib dose is not, and this may “penalize” erlotinib; however, these are the approved doses and the doses for which data were available inclusion of patients with and without mutations makes analysis more difficult <i>Anmerkungen der FB Med: Phase II Studien eingeschlossen, Jadad Score aber insgesamt gering DISCLOSURES: The authors indicated no financial relationships.</i></p>
<p>Wang F et al., 2012 [48].</p> <p>Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials</p> <p>Al-Saleh K et</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To define the efficacy of gefitinib in chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer, we carried out a meta-analysis of randomized controlled trials.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC, patients with known EGFR mutation status Intervention: gefitinib therapy as first-line treatment Komparator: conventional therapy Endpunkte: PFS, OS Suchzeitraum: bis 01/2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (4656) Qualitätsbewertung der Studien: criteria: (1) generation of allocation concealment, (2) description of drop-outs, (3) masking of randomisation, intervention, outcome assessment, (4) intention-to-treat analyses, (5) final analysis reported. Each criterion was rated as yes, no or unclear. Heterogenitätsuntersuchungen: I²</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

al., 2012 [1].

Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis

Characteristics of included studies

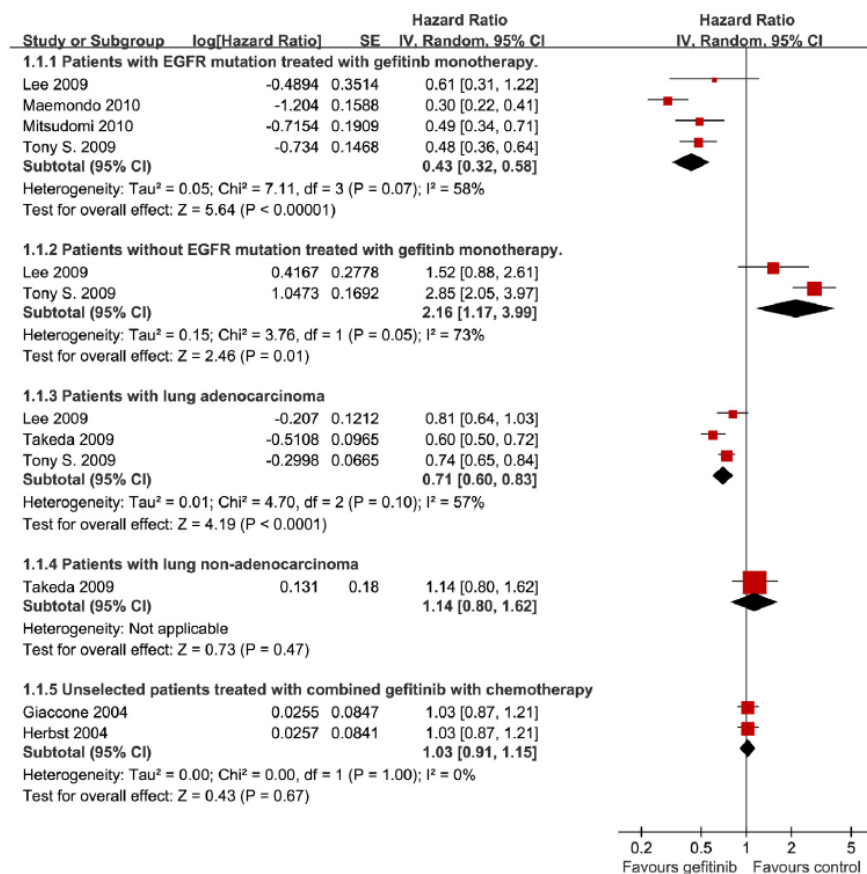
References	n	Gender (%)		Age (year)	Therapy regimen	Patient selection*	Publication status	Follow-up period	Ethnicity	
		Male	Female							
Gefitinib monotherapy versus platinum-doublet chemotherapy										
[14]	E	115	36.8	63.2	63.9 ± 7.7	G	Yes	Published	527 days	Asian
	C	115	36.0	64.0	62.6 ± 8.9	PC ≥ 3 cycles				
[11]	E	86	31.4	68.6	64 (34–74)	G	Yes	Published	81 days	Asian
	C	86	30.2	69.8	64 (41–75)	CD × (3–6) cycles				
[16]	E	609	20.5	79.5	57 (24–84)	G	Yes	Published	5.6 months	Asian
	C	608	20.9	79.1	57 (25–84)	PC × 6 cycles				
[15]	E	159	—	—	—	G	Yes	Abstract	—	Asian
	C	150	—	—	—	GC × 9 cycles				
Gefitinib combined with systemic chemotherapy										
[10]	E ₁	365	72.1	27.9	61 (31–85)	(GC + G) × 6 cycles, then G	No	Published	15.9 months	White†
	E ₂	365	76.7	23.3	59 (34–83)	(GC + G) × 6 cycles, then G				
	C	363	72.2	27.8	61 (33–81)	GC × 6 cycles				
[9]	E ₁	347	59.9	40.1	62 (26–82)	(PC + G) × 6 cycles, then G	No	Published	>12 months	White†
	E ₂	345	57.7	42.3	61 (27–86)	(PC + G) × 6 cycles, then G				
	C	345	61.4	38.6	63 (31–85)	PC × 6 cycles				
Gefitinib sequential therapy after chemotherapy										
[13]	E	300	64.0	36.0	62 (25–74)	PD × 3 cycles, then G	No	Published	2 years	Asian
	C	298	64.1	35.5	63 (35–74)	PD × 6 cycles				

G, continued gefitinib; PC, paclitaxel carboplatin; CD, cisplatin docetaxel; GC, gemcitabine cisplatin; PD, continued platinum-doublet chemotherapy.

* Patients were selected molecularly or clinically.

† Most patients.

PFS



OS

	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th rowspan="2">log[Hazard Ratio]</th> <th rowspan="2">SE</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Hazard Ratio</th> </tr> <tr> <th>IV, Random, 95% CI</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">1.2.1 Patients with EGFR mutation treated with gefitinib monotherapy.</td> </tr> <tr> <td>Lee 2009</td> <td>-0.1948</td> <td>0.433</td> <td>8.9%</td> <td>0.82</td> <td>[0.35, 1.92]</td> </tr> <tr> <td>Maemondo 2010</td> <td>-0.1902</td> <td>0.1873</td> <td>47.4%</td> <td>0.83</td> <td>[0.57, 1.19]</td> </tr> <tr> <td>Mitsudomi 2010</td> <td>0.4935</td> <td>0.3992</td> <td>10.4%</td> <td>1.64</td> <td>[0.75, 3.58]</td> </tr> <tr> <td>Tony S. 2009</td> <td>-0.2485</td> <td>0.2233</td> <td>33.3%</td> <td>0.78</td> <td>[0.50, 1.21]</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>100.0%</td> <td>0.87</td> <td>[0.68, 1.12]</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.84, df = 3 (P = 0.42); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Test for overall effect: Z = 1.08 (P = 0.28)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">1.2.2 Patients without EGFR mutation treated with gefitinib monotherapy.</td> </tr> <tr> <td>Lee 2009</td> <td>0.1815</td> <td>0.3793</td> <td>23.1%</td> <td>1.20</td> <td>[0.57, 2.52]</td> </tr> <tr> <td>Tony S. 2009</td> <td>0.3221</td> <td>0.2081</td> <td>76.9%</td> <td>1.38</td> <td>[0.92, 2.08]</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>100.0%</td> <td>1.34</td> <td>[0.93, 1.91]</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.11, df = 1 (P = 0.75); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Test for overall effect: Z = 1.59 (P = 0.11)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">1.2.3 Patients with lung adenocarcinoma</td> </tr> <tr> <td>Herbst 2004</td> <td>-0.0834</td> <td>0.0854</td> <td>35.5%</td> <td>0.92</td> <td>[0.78, 1.09]</td> </tr> <tr> <td>Lee 2009</td> <td>0.003</td> <td>0.149</td> <td>11.7%</td> <td>1.00</td> <td>[0.75, 1.34]</td> </tr> <tr> <td>Takeda 2009</td> <td>-0.2357</td> <td>0.1047</td> <td>23.6%</td> <td>0.79</td> <td>[0.64, 0.97]</td> </tr> <tr> <td>Tony S. 2009</td> <td>-0.0943</td> <td>0.0943</td> <td>29.1%</td> <td>0.91</td> <td>[0.76, 1.09]</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>100.0%</td> <td>0.89</td> <td>[0.81, 0.99]</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.14, df = 3 (P = 0.54); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Test for overall effect: Z = 2.21 (P = 0.03)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">1.2.4 Patients with lung non-adenocarcinoma</td> </tr> <tr> <td>Takeda 2009</td> <td>0.2151</td> <td>0.19</td> <td>100.0%</td> <td>1.24</td> <td>[0.85, 1.80]</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>100.0%</td> <td>1.24</td> <td>[0.85, 1.80]</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Heterogeneity: Not applicable</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Test for overall effect: Z = 1.13 (P = 0.26)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">1.2.5 Unselected patients treated with combined gefitinib with chemotherapy</td> </tr> <tr> <td>Giaccone 2004</td> <td>0.0585</td> <td>0.0785</td> <td>50.2%</td> <td>1.06</td> <td>[0.91, 1.24]</td> </tr> <tr> <td>Herbst 2004</td> <td>0.037</td> <td>0.0788</td> <td>49.8%</td> <td>1.04</td> <td>[0.89, 1.21]</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>100.0%</td> <td>1.05</td> <td>[0.94, 1.17]</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.04, df = 1 (P = 0.85); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Test for overall effect: Z = 0.86 (P = 0.39)</td> </tr> </tbody> </table>	Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio		IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI	1.2.1 Patients with EGFR mutation treated with gefitinib monotherapy.						Lee 2009	-0.1948	0.433	8.9%	0.82	[0.35, 1.92]	Maemondo 2010	-0.1902	0.1873	47.4%	0.83	[0.57, 1.19]	Mitsudomi 2010	0.4935	0.3992	10.4%	1.64	[0.75, 3.58]	Tony S. 2009	-0.2485	0.2233	33.3%	0.78	[0.50, 1.21]	Subtotal (95% CI)			100.0%	0.87	[0.68, 1.12]	Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.84, df = 3 (P = 0.42); I ² = 0%						Test for overall effect: Z = 1.08 (P = 0.28)						1.2.2 Patients without EGFR mutation treated with gefitinib monotherapy.						Lee 2009	0.1815	0.3793	23.1%	1.20	[0.57, 2.52]	Tony S. 2009	0.3221	0.2081	76.9%	1.38	[0.92, 2.08]	Subtotal (95% CI)			100.0%	1.34	[0.93, 1.91]	Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.11, df = 1 (P = 0.75); I ² = 0%						Test for overall effect: Z = 1.59 (P = 0.11)						1.2.3 Patients with lung adenocarcinoma						Herbst 2004	-0.0834	0.0854	35.5%	0.92	[0.78, 1.09]	Lee 2009	0.003	0.149	11.7%	1.00	[0.75, 1.34]	Takeda 2009	-0.2357	0.1047	23.6%	0.79	[0.64, 0.97]	Tony S. 2009	-0.0943	0.0943	29.1%	0.91	[0.76, 1.09]	Subtotal (95% CI)			100.0%	0.89	[0.81, 0.99]	Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.14, df = 3 (P = 0.54); I ² = 0%						Test for overall effect: Z = 2.21 (P = 0.03)						1.2.4 Patients with lung non-adenocarcinoma						Takeda 2009	0.2151	0.19	100.0%	1.24	[0.85, 1.80]	Subtotal (95% CI)			100.0%	1.24	[0.85, 1.80]	Heterogeneity: Not applicable						Test for overall effect: Z = 1.13 (P = 0.26)						1.2.5 Unselected patients treated with combined gefitinib with chemotherapy						Giaccone 2004	0.0585	0.0785	50.2%	1.06	[0.91, 1.24]	Herbst 2004	0.037	0.0788	49.8%	1.04	[0.89, 1.21]	Subtotal (95% CI)			100.0%	1.05	[0.94, 1.17]	Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.04, df = 1 (P = 0.85); I ² = 0%						Test for overall effect: Z = 0.86 (P = 0.39)					
Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]					SE	Weight	Hazard Ratio																																																																																																																																																																																																							
		IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI																																																																																																																																																																																																												
1.2.1 Patients with EGFR mutation treated with gefitinib monotherapy.																																																																																																																																																																																																															
Lee 2009	-0.1948	0.433	8.9%	0.82	[0.35, 1.92]																																																																																																																																																																																																										
Maemondo 2010	-0.1902	0.1873	47.4%	0.83	[0.57, 1.19]																																																																																																																																																																																																										
Mitsudomi 2010	0.4935	0.3992	10.4%	1.64	[0.75, 3.58]																																																																																																																																																																																																										
Tony S. 2009	-0.2485	0.2233	33.3%	0.78	[0.50, 1.21]																																																																																																																																																																																																										
Subtotal (95% CI)			100.0%	0.87	[0.68, 1.12]																																																																																																																																																																																																										
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.84, df = 3 (P = 0.42); I ² = 0%																																																																																																																																																																																																															
Test for overall effect: Z = 1.08 (P = 0.28)																																																																																																																																																																																																															
1.2.2 Patients without EGFR mutation treated with gefitinib monotherapy.																																																																																																																																																																																																															
Lee 2009	0.1815	0.3793	23.1%	1.20	[0.57, 2.52]																																																																																																																																																																																																										
Tony S. 2009	0.3221	0.2081	76.9%	1.38	[0.92, 2.08]																																																																																																																																																																																																										
Subtotal (95% CI)			100.0%	1.34	[0.93, 1.91]																																																																																																																																																																																																										
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.11, df = 1 (P = 0.75); I ² = 0%																																																																																																																																																																																																															
Test for overall effect: Z = 1.59 (P = 0.11)																																																																																																																																																																																																															
1.2.3 Patients with lung adenocarcinoma																																																																																																																																																																																																															
Herbst 2004	-0.0834	0.0854	35.5%	0.92	[0.78, 1.09]																																																																																																																																																																																																										
Lee 2009	0.003	0.149	11.7%	1.00	[0.75, 1.34]																																																																																																																																																																																																										
Takeda 2009	-0.2357	0.1047	23.6%	0.79	[0.64, 0.97]																																																																																																																																																																																																										
Tony S. 2009	-0.0943	0.0943	29.1%	0.91	[0.76, 1.09]																																																																																																																																																																																																										
Subtotal (95% CI)			100.0%	0.89	[0.81, 0.99]																																																																																																																																																																																																										
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.14, df = 3 (P = 0.54); I ² = 0%																																																																																																																																																																																																															
Test for overall effect: Z = 2.21 (P = 0.03)																																																																																																																																																																																																															
1.2.4 Patients with lung non-adenocarcinoma																																																																																																																																																																																																															
Takeda 2009	0.2151	0.19	100.0%	1.24	[0.85, 1.80]																																																																																																																																																																																																										
Subtotal (95% CI)			100.0%	1.24	[0.85, 1.80]																																																																																																																																																																																																										
Heterogeneity: Not applicable																																																																																																																																																																																																															
Test for overall effect: Z = 1.13 (P = 0.26)																																																																																																																																																																																																															
1.2.5 Unselected patients treated with combined gefitinib with chemotherapy																																																																																																																																																																																																															
Giaccone 2004	0.0585	0.0785	50.2%	1.06	[0.91, 1.24]																																																																																																																																																																																																										
Herbst 2004	0.037	0.0788	49.8%	1.04	[0.89, 1.21]																																																																																																																																																																																																										
Subtotal (95% CI)			100.0%	1.05	[0.94, 1.17]																																																																																																																																																																																																										
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.04, df = 1 (P = 0.85); I ² = 0%																																																																																																																																																																																																															
Test for overall effect: Z = 0.86 (P = 0.39)																																																																																																																																																																																																															
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In conclusion, first-line treatment with gefitinib conferred prolonged progression-free survival than treatment with systemic chemotherapy in a molecularly or histologically defined population of patients with non-small cell lung cancer, and improved survival in the subgroup of patients with lung adenocarcinoma.</p>																																																																																																																																																																																																														
<p>Al-Saleh K et al., 2012 [1].</p> <p>Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis</p> <p>Brown T et al., 2013 [5].</p> <p>Clinical</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We therefore undertook a systematic review and meta-analysis of the available evidence on the efficacy of pemetrexed compared with other chemotherapeutic agents as first- or second-line treatment in advanced nscl.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>advanced NSCLC (stages iii and iv)</p> <p>Intervention:</p> <p>pemetrexed</p> <p>Komparator:</p> <p>active treatment or with placebo</p> <p>Endpunkt:</p> <p>OS (minimum follow up of 12 months)</p>																																																																																																																																																																																																														

effectiveness of first-line chemoradiation for adult patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review

Suchzeitraum:

Bis Januar 2010

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 RCTs (4 Studien: compared pemetrexed with another treatment (three in first-line therapy and one in second-line therapy). 1 Studie: compared pemetrexed as maintenance therapy with a placebo control arm.

Qualitätsbewertung der Studien:

conducted in accordance with the Cochrane handbook guidelines

Heterogenität: I²

Methodischer Hinweis: a priori hypotheses were established to explore differences in the effectiveness of pemetrexed according to histology (squamous or non-squamous), line of therapy (first or second), and comparator arm (active treatment versus placebo).

3. Ergebnisdarstellung

Eingeschlossen = 5 RCTs (4 Studien: compared pemetrexed with another treatment (three in first-line therapy and one in second-line therapy). 1 Studie: compared pemetrexed as maintenance therapy with a placebo control arm.

Reference	Pts (n)	Regimen	Remarks	Grade and quality
Hanna <i>et al.</i> , 2004 ¹¹	288	Docetaxel 75 mg/m ² every 21 days until disease progression (median number of cycles: 4)	Second line ps 0-2	Moderate No important study limitations Direct
	283	Pemetrexed 500 mg/m ² every 21 days until disease progression (median number of cycles: 4)		No important imprecision Unlikely publication bias +++
Scagliotti <i>et al.</i> , 2008 ¹²	863	Cisplatin 75 mg/m ² on day 1 and gemcitabine 1250 mg/m ² on days 1 and 8 for 6 cycles	First line ps 0-1	Moderate-high Few important study limitations No important inconsistencies Direct
	862	Cisplatin 75 mg/m ² and pemetrexed 500 mg/m ² on day 1 for 6 cycles		No important imprecision Unlikely publication bias ++++
Ciuleanu <i>et al.</i> , 2009 ¹⁴	441	Pemetrexed 500 mg/m ² on day 1 every 21 days till disease progression (median number of cycles: 5)	Maintenance therapy ps 0-1	Moderate-high No important study limitations No important inconsistency Direct
	222	Placebo		No important imprecision Possible publication bias (sponsor heavily involved) +++
Gronberg <i>et al.</i> , 2009 ¹³	217	Gemcitabine 1000 mg/m ² on days 1 and 8 plus carboplatin AUC 5 for 4 cycles	First line ps 0-2	Moderate-high Few important study limitations No important inconsistencies Direct
	219	Pemetrexed 500 mg/m ² plus carboplatin AUC 5 for 4 cycles		No important imprecision Unlikely publication bias +++
Obasaju <i>et al.</i> , 2009 ¹⁵	74	Pemetrexed 500 mg/m ² and carboplatin AUC 6 every 3 weeks for 6 cycles	First line Abstract only 3-Arm trial	Low Serious study limitations No important inconsistency Direct
	72	Docetaxel 75 mg/m ² and carboplatin AUC 6 every 3 weeks for 6 cycles		Imprecision Unlikely publication bias +

ps = Performance status.

OS (5 RCTs):

- Statistisch signifikanter Vorteil in OS for patients treated with pemetrexed compared with either another treatment or placebo [HR: 0.89; 95% CI: 0.80 to 0.99; p=0.04; I²=34%) → no statistically significant heterogeneity (p = 0.19)

OS (4 RCTs; ohne die Erhaltungsstudie):

- Kein statistisch signifikanter Vorteil (pemetrexed vs. active treatment subgroup, HR: 0.93; 95% CI: 0.83 to 1.03; p=0.15; I²=18%)
- The HR for OS was similar whether pemetrexed was used as first- or second-line therapy (hr: 0.89 vs. 0.88; siehe Abb.).

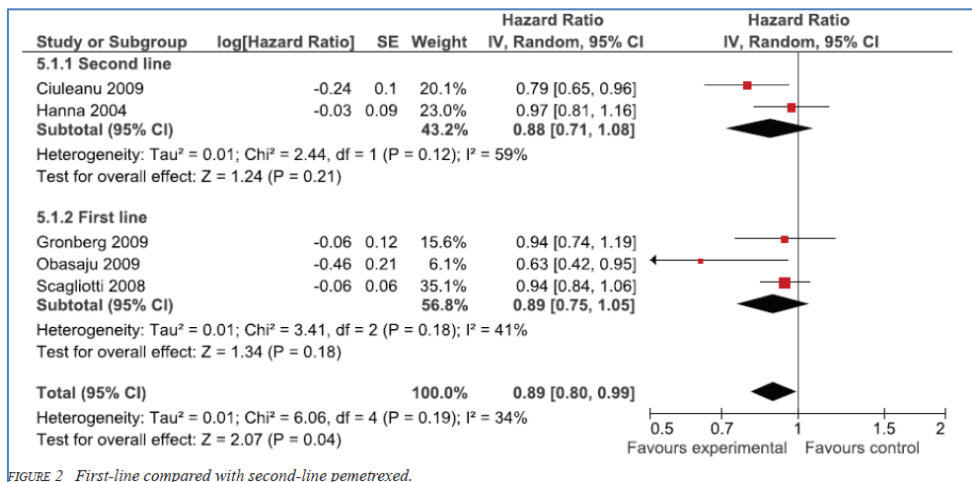


FIGURE 2 First-line compared with second-line pemetrexed.

OS based on histologic subtype (4 RCTs)

- Statistisch signifikanter Vorteil in OS for patients with non-squamous histology receiving pemetrexed (HR: 0.82; 95% CI: 0.73 to 0.91; I² = 12%).
- Three studies reported survival for patients with squamous histology (Figure 4). There was a trend toward inferior survival for patients with squamous histology treated with pemetrexed (HR: 1.19; 95% CI: 0.99 to 1.43) that did not reach statistical significance.

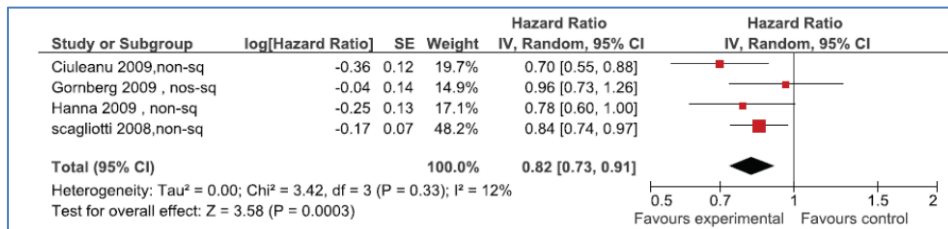


FIGURE 3 Pemetrexed in non-squamous histology.

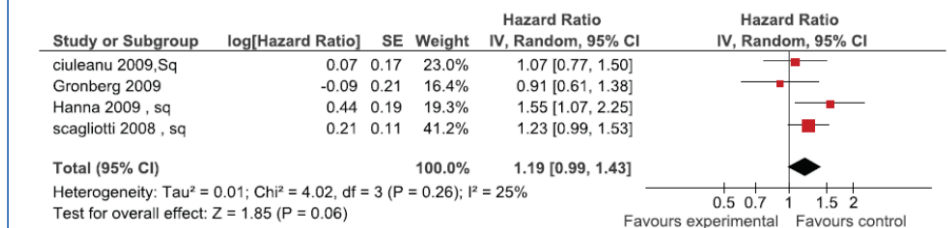


FIGURE 4 Pemetrexed in squamous histology.

Toxizität:

- Nur die aktiv-vergleichenden Studien wurden herangezogen (N=4)

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Hematological Toxicity</u>: lower rate of hematologic toxicity was observed in patients treated with pemetrexed • <u>Neutropenia</u>: [odds ratio (OR): 0.41; 95% ci: 0.18 to 0.93], keeping in mind that all studies mandated vitamin B12 and folic acid supplementation for patients receiving pemetrexed. • <u>Anemia</u>: no significant difference (OR: 1.36; 95% CI: 0.73 to 2.52) <p><u>Alanin-Aminotransferase (ALAT, ALT)</u>: more elevation of was observed (or: 11.68; 95% CI: 0.64 to 212.19), although the confidence interval was wide and statistically nonsignificant.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>This meta-analysis systemically examined the effect of pemetrexed on overall survival in patients with advanced nsclc. A significant improvement in overall survival was observed, but the effect was limited to patients with non-squamous histology.</p> <p>Our findings suggest that, in patients with nonsquamous histology, pemetrexed in various combinations is superior to other chemotherapy regimens for the treatment of advanced nsclc. Patients with squamous cancer treated with pemetrexed appear to have inferior survival. Together, those results support the conclusion that histology is an important determinant in the selection of treatment options in advanced nsclc.</p> <p>5. Hinweise FbMed</p> <p>PE has received honoraria and research funding from Eli Lilly and Company. The remaining authors have no financial conflicts of interest to declare.</p>
<p>Brown T et al., 2013 [5].</p> <p>Clinical effectiveness of first-line chemoradiation for adult patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review</p> <p>Hong S et al., 2015 [21].</p> <p>Efficacy and safety of angiogenesis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the clinical effectiveness of first-line CTX in addition to radiotherapy (RT) (CTX-RT vs CTX-RT) for adult patients with locally advanced NSCLC who are suitable for potentially curative treatment.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>Chemotherapy-naive adult patients with locally advanced NSCLC.</p> <p>Intervention/ Komperator:</p> <p>Compared any first-line CTX-RT therapy (induction, sequential, concurrent and consolidation)</p> <ul style="list-style-type: none"> • sequential CTX-RT compared with concurrent CTX-RT • sequential CTX-RT compared with concurrent/consolidation CTX-RT • sequential CTX-RT compared with concurrent CTX-RT with or without consolidation <p>Endpunkt:</p> <p>OS, PFS</p>

<p>inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis</p> <p>Siehe auch: Sheng J et al., 2015 [43].</p>	<p>Suchzeitraum:</p> <p>bis September 2010 (American Society for Clinical Oncology (ASCO) was searched from 1998 to 2011)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): N=19</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>criteria based on the Centre for Reviews and Dissemination guidance for undertaking reviews in health care (Centre for Reviews and Dissemination. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. York: University of York; 2009).</p> <p>Heterogenität: I²</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Overall methodological quality of included trials was poor, with nearly all trials failing to report relevant methodology; in particular, methods of randomisation, allocation concealment and blinding were inadequately described (ausführliche Qualitätsbewertung siehe Anhang X).</p> <p>Hinweis: es werden ausschließlich meta-analytische Ergebnisse berichtet</p> <p><u>Overall survival data available for inclusion in meta-analyses</u></p> <p>Sequential chemoradiation compared with concurrent chemoradiation (n = 4)^{46,51,54,60}</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Studien wurden für die Meta-Analyse berücksichtigt^{51,54} • OS advantage for concurrent CTX-RT arms over sequential arms; this result is not statistically significant (HR 0.79; 95% CI 0.50 to 1.25). Visual examination of the forest plot indicates a non-statistically significant chi-squared test for heterogeneity (p = 0.096) and an I² statistic of 63.9%; the results suggest inconsistency in the direct evidence from the two trials.^{51,54} <p>51 Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. Lung Cancer 2004;46:87–98.</p> <p>54. Belderbos J, Uitterhoeve L, van Zandwijk N, Belderbos H, Rodrigus P, van de Vaart P, et al. Randomised trial of sequential versus concurrent chemoradiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972–22973). Eur J Cancer 2007;43:114–21.</p> <p>Sequential chemoradiation compared with concurrent/consolidation chemoradiation (n = 4)^{49,52,56,57}</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Studien wurden für die Meta-Analyse berücksichtigt^{49, 56,57} • The OS HRs for one trial⁴⁹ were extracted directly from the published trial paper, while HRs for two trials^{56,57} were estimated using summary statistics based on the methods described in the methods section of this report. • statistically significant OS advantage for concurrent/ consolidation CTX-RT treatment over sequential treatment; this result is statistically significant (HR 0.68; 95% CI 0.55 to 0.83). Visual examinations of the forest plot, the chi-squared test for heterogeneity (p = 0.713) and the I² statistic (0%) all suggest
--	---

very good consistency.

49. Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Lena H, Vergnenegre A, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005;23:5910-17.

56. Dasgupta A, Dasgupta C, Basu S, Majumdar A. A prospective and randomized study of radiotherapy, sequential chemotherapy radiotherapy and concomitant chemotherapy-radiotherapy in unresectable non small cell carcinoma of the lung. *J Cancer Res Ther* 2006;2:47-51.

57. Crvenkova S, Krstevska V. Sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: our experience. *Prilozi* 2009;30:197-207.

Sequential chemoradiation compared with concurrent chemoradiation with or without consolidation (n = 8) ^{46,49,51,52,54,56,57,60}

- 5 Studien wurden für die Meta-Analyse berücksichtigt ^{49,51,54,56,57}
- The HRs for OS for three trials ^{49,51,54} were extracted directly from the published trial papers, while HRs for two trials ^{56,57} were estimated using summary statistics based on the methods described in the methods section of this report.
- statistically significant OS advantage for concurrent CTX-RT with or without consolidation over sequential treatment; this result is statistically significant (HR 0.72; 95% CI 0.61 to 0.84). Visual examinations of the forest plot, the chisquared test for heterogeneity (p = 0.445) and the I2 statistic (0%) all suggest very good consistency.

49. Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Lena H, Vergnenegre A, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005;23:5910-17.

51 Zatloukal P, Petruzalka L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004;46:87-98.

54. Belderbos J, Uitterhoeve L, van Zandwijk N, Belderbos H, Rodrigus P, van de Vaart P, et al. Randomised trial of sequential versus concurrent chemoradiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973). *Eur J Cancer* 2007;43:114-21.

56. Dasgupta A, Dasgupta C, Basu S, Majumdar A. A prospective and randomized study of radiotherapy, sequential chemotherapy radiotherapy and concomitant chemotherapy-radiotherapy in unresectable non small cell carcinoma of the lung. *J Cancer Res Ther* 2006;2:47-51.

57. Crvenkova S, Krstevska V. Sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: our experience. *Prilozi* 2009;30:197-207.

	<p><u>Adverse events</u></p> <p>Keine meta-analytischen Ergebnisse.</p> <p><u>Quality of life</u></p> <p>Only one trial⁵⁸ reported on HRQoL and the authors plan to report the results in full in a separate publication. Preliminary analyses showed no statistically significant differences between the trial arms for expected toxicity, dyspnoea, dysphagia and global HRQoL.</p> <p>58. Nyman J, Friesland S, Hallqvist A, Seke M, Bergstrom S, Thaning L, et al. How to improve locoregional control in stages IIIa-b NSCLC?. Results of a three-armed randomized trial from the Swedish Lung Cancer Study Group. Lung Cancer 2009;65:62–7.</p> <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>This review identified that the research conducted in the area of CTX-RT was generally of poor quality and suffered from a lack of reporting of all important clinical findings, including OS. In addition, there are within- and between-trial variations in treatment protocols including treatment duration, sequencing and length, RT exposure and type of CTX. These wide variations severely limited the combination of trial results.</p> <p>Meta-analyses conducted as part of this review demonstrated a small but statistically significant improvement in OS in patients receiving concurrent/consolidation CTX-RT compared with sequential CTX-RT and statistically significantly improved OS with the use of concurrent CTX-RT (with or without consolidation) over sequential treatment. However, as noted, the variation in treatment protocols and the changes in the diagnostic criteria and staging used in NSCLC mean that the results of comparisons across these trials and with future trials need to be viewed with caution.</p>
<p>Hong S et al., 2015 [21].</p> <p>Efficacy and safety of angiogenesis inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis</p> <p>Siehe auch: Sheng J et al.,</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>In this study, we performed a systematic review and meta-analysis of RCTs to summarize the up-to-date evidence about the efficacy and safety of angiogenesis inhibitors for advanced NSCLC patients with predefined subgroup analyses</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>patients with advanced NSCLC</p> <p>Intervention:</p> <p>angiogenesis inhibitors</p> <p>Komparator:</p> <p>non-angiogenesis inhibitors</p> <p>Endpunkt:</p> <p>PFS, OS, ORR, DCR</p>

2015 [43].

Suchzeitraum:

Bis April 2014

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 33 RCTs (N=17,396) → patients (angiogenesis inhibitors: 8,947; control: 8,449)

Qualitätsbewertung der Studien:

Jadad scores

Heterogenität: I²

3. Ergebnisdarstellung

- 23 Studien analysed TKI-based agents: vandetanib, sunitinib, cediranib, sorafenib, pazopanib, motesanib
- 10 studies focused on antibody-based agents: bevacizumab, aflibercept, ramucirumab
- 13 Studien were performed in first-line settings, 17 in ≥second-line settings and three in maintenance.

Hinweis: ausschließlich Phase-3 Studien, dessen Wirkstoffe zugelassen sind, werden berichtet.

First author	Year	Trial phase	Line	Arms	No. of enrolled patients	Median age (years)	Median PFS (months)	Median OS (months)	Jadad score
Bevacizumab Boutsikou	2013	3	1	Beva + DC	56	62.5	NM	19.1	2
				DC	61	65	NM	15.3	
Reck	2009	3	1	Beva + GP	351	59	6.5	13.4	5
				Plac + GP	347	59	6.1	13.1	
Sandler	2006	3	2	Beva + TC	417	NM	6.2	12.3	2
				TC	433	NM	4.5	10.3	

OS

Boutsikou (2013): HR 0,77; 95 % CI: 0,38; 1,60

Reck (2009): HR 1,03; 95 % CI: 0,86; 1,23

Sandler (2006): HR 0,79; 95 % CI: 0,67; 0,92 → favour non-angiogenesis inhibitors

PFS

Reck (2009): HR 0,85; 95 % CI: 0,73; 1,00 → favour non-angiogenesis inhibitors

Sandler (2006): HR 0,66; 95 % CI: 0,57; 0,77 → favour non-angiogenesis inhibitors

ORR

Boutsikou (2013): HR 1,33; 95 % CI: 0,80; 2,21

Reck (2009): HR 1,59; 95 % CI: 1,25; 2,04 → favour angiogenesis inhibitors

Sandler (2006): HR 2,33; 95 % CI: 1,80; 3,02 → favour angiogenesis inhibitors

DCR

	Boutsikou (2013): HR 1,54; 95 % CI: 1,20; 1,97 → favour angiogenesis inhibitors
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Angiogenesis inhibitors were superior to non-angiogenesis inhibitors in terms of ORR, DCR, PFS and OS in advanced NSCLC patients. The advantages of anti-angiogenesis therapy were mostly highlighted with antibody-based agents and in ≥second-line settings. Further studies are warranted to explore the predictive biomarkers to pick up those patients who may benefit from angiogenesis inhibition.</p> <p>5. Hinweise FbMed</p> <p>Aussage der Autoren für die selektiv-extrahierten Ergebnisse nicht interpretierbar</p>

Leitlinien

<p>Wauters I et al., 2013 [49].</p> <p>Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung</p> <p>This study aims to develop a clinical practice guideline (CPG) on lung cancer. The CPG will cover a broad range of topics: staging, treatment of non-small cell lung cancer, treatment of small cell lung cancer and followup. The specific clinical questions (paragraph 2.3) were the result of a scoping review of existing guidelines and consecutive discussion within the external expert group.</p>
<p>Non-small cell and small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up</p>	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The present clinical practice guideline (CPG) was developed by adapting (inter)national CPGs to the Belgian context. In general, and whenever necessary, included guidelines were updated with more recent evidence. In summary, recent evidence-based guidelines of high quality were searched and summarized and served, together with more recent evidence, as basis to formulate the recommendations. <p>Based on the retrieved evidence, draft recommendations were prepared by KCE experts (JR, LV, KHH), and sent for review to the external experts group selected by the College of Oncology. The evidence and the recommendations were discussed during meetings between KCE experts and the group of external experts.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suchzeitraum: <p>In order to identify published clinical practice guidelines (CPGs) on lung cancer, OVID Medline, the National Guideline Clearinghouse (guideline.gov) and Guidelines International Network (www.g-i-n.net) were searched for both national and international CPGs from 2009 to 20 Gebruary 2012.</p> <p>The update search for peer-reviewed articles included a search in OVID Medline, EMBASE, CENTRAL and the Cochrane Database of Systematic Reviews. For diagnostic and staging research</p>

questions, the search was not limited to specific study designs with an aim to include diagnostic accuracy studies. Searches were run between April, 2012 and January, 2013.

LoE

Table 1 – Levels of evidence according to the GRADE system

Quality level	Definition	Methodological Quality of Supporting Evidence
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies
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	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect	RCTs with very important limitations or observational studies or case series
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect	

Source of body of evidence	Initial rating of quality of a body of evidence	Factors that may decrease the quality	Factors that may increase the quality	Final quality of a body of evidence
Randomized trials	High	1. Risk of bias 2. Inconsistency	1. Large effect 2. Dose-response	High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖)
Observational studies	Low	3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	Low (⊕⊕⊖⊖) Very low (⊕⊖⊖⊖)

GoR

Nach GRADE (strong, weak recommendation)

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Treatment of locally advanced NSCLC (stage cIIIA-cIIIB)

Treatment of stage cIII NSCLC

Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence
Chemoradiotherapy is recommended for patients with stage III NSCLC.	strong	moderate
Induction therapy followed by surgery can be considered in selected patients with stage IIIA-N2 disease considered resectable at the start of treatment.	weak	low
Optimal treatment in patients with limited stage IIIA-N2 disease should be discussed by a multidisciplinary team taking into account resectability, response to induction treatment, and the availability of surgical expertise.		
When patients are considered for chemoradiation, it is recommended to offer concurrent chemoradiation in preference to sequential therapy if no contra-indications are present.	strong	moderate
Induction therapy followed by surgery is not recommended in patients with stage IIIA-N2 disease considered unresectable at the start of treatment.	strong	moderate

Good clinical practice

If preoperative chemoradiation is used, timely response assessment should be performed such that the overall treatment scheme is not interrupted in case no surgery is performed.

If preoperative chemotherapy is used and surgery cannot be performed, the time interval between chemotherapy and radiotherapy should be kept as short as possible and not exceed 2-3 weeks.

Treatment of metastatic (stage cIV) and recurrent NSCLC

Treatment of metastatic (stage cIV) and recurrent NSCLC

Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence
The use of chemotherapy in patients with stage IV NSCLC with WHO/ECOG/Zubrod performance status (PS) of 0 or 1 and (based on clinical judgement) in some cases PS 2 is recommended.	strong	high
Maximal efforts should be made to determine the epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status, using a sensitive and validated method, in all non-squamous NSCLC or in never/very light smokers with mixed squamous/non-squamous NSCLC. It is recommended to use EGFR - tyrosine kinase inhibitors (EGFR TKI) as first-line treatment of patients with advanced EGFR mutation positive non-squamous NSCLC because of the better tolerance.	strong	moderate
If no EGFR TKI is given as first-line treatment in EGFR mutation positive NSCLC, a EGFR TKI should be offered thereafter, either as switch maintenance or at progression as second-line treatment.	strong	moderate
In the presence of the equipoise in efficacy for proven wild-type EGFR carriers, issues as residual and expected toxicity, patient preference and societal drug cost are of importance in the decision to administer second line treatment. Pending the publication of further data, the use of TKI's in second or third line should be restricted to either those patients in whom an activating EGFR mutation is present but was not yet treated with a TKI, or those patients who are not considered for further chemotherapy and whose EGFR mutational status could not be determined despite maximal efforts.	strong	very low
In patients with a WHO performance status of 0 or 1, evidence supports the use of a combination of two cytotoxic drugs for first-line therapy. Platinum combinations are preferred over non-platinum combinations	strong	high

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="456 197 1118 230">because they are superior in response rate, and marginally superior in overall survival. Non-platinum therapy combinations are reasonable in patients who have contraindications to platinum therapy.</td> <td data-bbox="1118 197 1246 230"></td> <td data-bbox="1246 197 1361 230"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="456 230 1118 282">In these patients, the choice of either cisplatin or carboplatin is acceptable. Drugs that can be combined with platinum include the third generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine.</td> <td data-bbox="1118 230 1246 282">weak</td> <td data-bbox="1246 230 1361 282">low</td> </tr> <tr> <td data-bbox="456 282 1118 320">Pemetrexed is preferred to gemcitabine in patients with non-squamous NSCLC. Pemetrexed use should be restricted to non-squamous NSCLC in any line of treatment.</td> <td data-bbox="1118 282 1246 320">strong</td> <td data-bbox="1246 282 1361 320">low</td> </tr> <tr> <td data-bbox="456 320 1118 358">It is recommended to offer second-line chemotherapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line therapy.</td> <td data-bbox="1118 320 1246 358">strong</td> <td data-bbox="1246 320 1361 358">moderate</td> </tr> <tr> <td data-bbox="456 358 1118 383">Crizotinib is recommended as second-line therapy in ALK mutation-positive patients.</td> <td data-bbox="1118 358 1246 383">strong</td> <td data-bbox="1246 358 1361 383">low</td> </tr> <tr> <td data-bbox="456 383 1118 434">The use of pemetrexed (only in non-squamous NSCLC) or docetaxel is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy.</td> <td data-bbox="1118 383 1246 434">weak</td> <td data-bbox="1246 383 1361 434">very low</td> </tr> <tr> <td data-bbox="456 434 1118 472">Maintenance therapy with pemetrexed can be considered after 4 cycles of chemotherapy in patients without disease progression.</td> <td data-bbox="1118 434 1246 472">weak</td> <td data-bbox="1246 434 1361 472">very low</td> </tr> </table> <p data-bbox="456 488 1361 517">Good clinical practice</p> <p data-bbox="456 517 1361 539">It is recommended to offer radiotherapy for palliation of local symptoms to patients with NSCLC.</p>	because they are superior in response rate, and marginally superior in overall survival. Non-platinum therapy combinations are reasonable in patients who have contraindications to platinum therapy.			In these patients, the choice of either cisplatin or carboplatin is acceptable. Drugs that can be combined with platinum include the third generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine.	weak	low	Pemetrexed is preferred to gemcitabine in patients with non-squamous NSCLC. Pemetrexed use should be restricted to non-squamous NSCLC in any line of treatment.	strong	low	It is recommended to offer second-line chemotherapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line therapy.	strong	moderate	Crizotinib is recommended as second-line therapy in ALK mutation-positive patients.	strong	low	The use of pemetrexed (only in non-squamous NSCLC) or docetaxel is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy.	weak	very low	Maintenance therapy with pemetrexed can be considered after 4 cycles of chemotherapy in patients without disease progression.	weak	very low
because they are superior in response rate, and marginally superior in overall survival. Non-platinum therapy combinations are reasonable in patients who have contraindications to platinum therapy.																						
In these patients, the choice of either cisplatin or carboplatin is acceptable. Drugs that can be combined with platinum include the third generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine.	weak	low																				
Pemetrexed is preferred to gemcitabine in patients with non-squamous NSCLC. Pemetrexed use should be restricted to non-squamous NSCLC in any line of treatment.	strong	low																				
It is recommended to offer second-line chemotherapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line therapy.	strong	moderate																				
Crizotinib is recommended as second-line therapy in ALK mutation-positive patients.	strong	low																				
The use of pemetrexed (only in non-squamous NSCLC) or docetaxel is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy.	weak	very low																				
Maintenance therapy with pemetrexed can be considered after 4 cycles of chemotherapy in patients without disease progression.	weak	very low																				
<p data-bbox="180 573 411 768">Australian Government Cancer Council Australia, 2015 [4].</p> <p data-bbox="180 846 411 992">Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer</p>	<p data-bbox="456 573 1386 1496"> Fragestellung/Zielsetzung: What is the optimal first-line chemotherapy regimen in patients with stage IV inoperable NSCLC? Is carboplatin based chemotherapy as effective as cisplatin based chemotherapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Which new agent or platinum combination regimen is best for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Is monotherapy with new third generation (3G) agents as effective as platinum combination therapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Are three chemotherapy agents better than two chemotherapy agents for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Are non-platinum doublet chemotherapy regimens as effective as platinum doublet regimens for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Is chemotherapy with a biologic or targeted therapy superior to chemotherapy alone in unselected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal chemotherapy regimen for overall quality of life for patients in the treatment of stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal second-line therapy in patients with stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal third-line therapy in unselected patients with stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal systemic therapy regimen for patients with poor performance status for treatment of stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal systemic therapy regimen in selected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC? </p> <p data-bbox="456 1518 1386 1863"> Methodik Grundlage der Leitlinie: Systematischer Review und Konsensusprozess über Empfehlungen. Alle Aussagen sind mit Literaturstellen (Meta-Analysen oder RCTs) belegt. Suchzeitraum: bis 2015 <u>LoE:</u> </p>																					

Level	Intervention	Diagnosis	Prognosis	Aetiology	Screening
I	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies
II	A randomised controlled trial	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among consecutive patients with a defined clinical presentation	A prospective cohort study	A prospective cohort study	A randomised controlled trial
III-1	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among non-consecutive patients with a defined clinical presentation	All or none	All or none	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)
III-2	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Non-randomised, experimental trial • Cohort study • Case-control study • Interrupted time series with a control group 	A comparison with reference standard that does not meet the criteria required for Level II and III-1 evidence	Analysis of prognostic factors amongst untreated control patients in a randomised controlled trial	A retrospective cohort study	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Non-randomised, experimental trial • Cohort study • Case-control study
III-3	A comparative study without concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Historical control study • Two or more single arm study • Interrupted time series without a parallel control group 	Diagnostic case-control study	A retrospective cohort study	A case-control study	A comparative study without concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Historical control study • Two or more single arm study
IV	Case series with either post-test or pre-test/post-test outcomes	Study of diagnostic yield (no reference standard)	Case series, or cohort study of patients at different stages of disease	A cross-sectional study	Case series

GoR:

Grade of recommendation	Description
A	Body of evidence can be trusted to guide practice
B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution
PP (practice point)	Where no good-quality evidence is available but there is consensus among Guideline committee members, consensus-based guidance points are given, these are called "Practice points"

Empfehlungen

Stage III inoperable

What is the recommended treatment approach for the definitive management of patients with good performance status and inoperable stage III disease?

Evidence summary	Level	References
In good performance status patients with inoperable stage III NSCLC, surgery does not improve survival in patients who have a radiologic response to induction chemotherapy compared with radiotherapy. <small>Last reviewed December 2015</small>	I	[15]
In good performance status patients with inoperable stage III NSCLC, the addition of chemotherapy to radiation therapy is associated with a statistically significant survival benefit compared with radiation therapy alone. <small>Last reviewed December 2015</small>	I	[13], [12], [14]
In good performance status patients with inoperable stage III NSCLC, the concurrent administration of chemotherapy and radiation therapy provides a statistically significant survival benefit compared with the sequential administration of chemotherapy then radiation therapy. <small>Last reviewed December 2015</small>	I	[15], [14]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
For patients with good performance status and inoperable stage III NSCLC, the concurrent administration of chemotherapy and radiotherapy is recommended. <small>Last reviewed December 2015</small>	A

✓ Practice point?

In stage III NSCLC patients deemed inoperable at the time of diagnosis, the recommended treatment approach is concurrent chemoradiotherapy. Evidence suggests that the optimal chemotherapy regimen to give concurrently with radiation therapy is a platinum-based doublet.

Last reviewed December 2015

✓ Practice point?

In patients with good performance status and inoperable stage III NSCLC in whom chemotherapy is contra-indicated, treatment with a radical dose of radiation therapy alone is a reasonable option.

Last reviewed December 2015

What is the optimal treatment approach for patients with stage III inoperable NSCLC who, because of patient or tumour factors, are not suitable for curative treatment with concurrent chemo-radiotherapy and who do not have a mutation for targeted therapy?

Evidence summary	Level	References
Palliative radiotherapy achieves reasonable rates of symptom control. Last reviewed December 2015	I	[1]

+ Evidence-based recommendation?

For patients with stage III disease who because of performance status or disease extent are not suitable for treatment with curative intent and who are experiencing symptoms as a result of chest disease, palliative radiotherapy is recommended.

Last reviewed December 2015

Grade

A

<p>Evidence summary</p> <p>Higher radiation dose schedules result in a greater likelihood of symptom improvement, a longer duration of symptom relief and an improvement in one year survival compared with lower dose radiation schedules.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>Level</p> <p>I</p>	<p>References</p> <p>[9]</p>
<p>+ Evidence-based recommendation?</p>		<p>Grade</p>
<p>The patient's performance status should be taken into consideration when choosing the radiation dose and fractionation pattern:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consider treating patients with good performance status with longer radiotherapy regimens because this will lead to a longer duration of symptom relief and may increase survival. Commonly employed radiotherapy regimens include 20Gy/5f, 30Gy/10f, 36Gy/12f, 40Gy/15f, 50Gy/20f. - Patients with poor performance status should be treated with short courses of treatment. Commonly employed radiotherapy regimens include 10Gy/1f, 16Gy/2f (1f/week). <p>Last reviewed December 2015</p>		<p>A</p>
<p>Evidence summary</p> <p>As in metastatic disease, in locally advanced Stage III NSCLC, systemic chemotherapy improves survival and maintains QOL compared with best supportive care.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>Level</p> <p>I</p>	<p>References</p> <p>[10]</p>
<p>+ Evidence-based recommendation?</p>		<p>Grade</p>
<p>For patients with stage III disease who because of performance status or disease extent are not suitable for treatment with curative intent and who are not experiencing symptoms specifically related to chest disease, referral for systemic therapy is recommended.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		<p>A</p>

Evidence summary	Level	References
<p>For patients with locally advanced, inoperable Stage III NSCLC who are not fit for curative radiotherapy, the use of concurrent palliative chemoradiation is superior to chemotherapy alone with respect to survival and HRQOL but is associated with more side effects necessitating admission to hospital.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[12]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>For patients with locally advanced, inoperable Stage III NSCLC not fit for curative therapy, consideration should be given to concurrent administration of palliative chemoradiation.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		B
✓ Practice point?		
<p>Given the symptomatology experienced by these patients with stage III disease and their poor survival outcomes, referral to palliative care services should be considered.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		
<p>Stage IV inoperable</p> <p>What is the clinical benefit of radiotherapy to the lung primary in stage IV NSCLC?</p>		

Evidence summary	Level	References
<p>Palliative thoracic radiotherapy can relieve symptoms due to primary lung cancer.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[2]
<p>Lower doses of radiotherapy (10Gy in 1 fraction, 17Gy in 2 fractions) are equivalent to higher doses (20Gy in 5 fractions, 30-39Gy in 10-13 fractions and higher) in terms of symptom palliation.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[2]
<p>In patients with good performance status, higher doses of radiotherapy (20Gy in 5 fractions, 30-39Gy in 10-13 fractions) give a modest survival benefit of approximately 5% at one year and 3% at two years and are associated with longer duration of symptom palliation.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I, II	[2], [7]
<p>Acute toxicity of palliative thoracic radiotherapy is generally mild. Higher doses of radiotherapy are associated with greater acute toxicity particularly oesophagitis.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[2]
<p>Patients with minimal thoracic symptoms do not benefit from immediate thoracic radiotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[10]
<p>External beam radiotherapy is more effective for palliation of thoracic symptoms than endobronchial brachytherapy. There is no therapeutic advantage in giving both these treatment modalities over external beam radiotherapy alone.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[11]

	<p>+ Evidence-based recommendation?</p>	<p>Grade</p>
	<p>Patients who have thoracic symptoms of moderate severity from their primary lung cancer should be offered a course of palliative external beam thoracic radiotherapy.</p> <p><small>Last reviewed December 2015</small></p>	<p>A</p>
	<p>+ Evidence-based recommendation?</p>	<p>Grade</p>
	<p>Patients who are of poor performance status should be treated with lower doses of palliative thoracic radiotherapy (8-10Gy in 1 fraction, 16-17Gy in 2 fractions) as this provides equivalent symptomatic response to higher doses of radiotherapy (20Gy in 5 fractions, 30-39Gy in 10-13 fractions).</p> <p><small>Last reviewed December 2015</small></p>	<p>A</p>
<p>+ Evidence-based recommendation?</p>	<p>Grade</p>	
<p>Patients who are of good performance status should be treated with higher doses (20Gy in 5 fractions, 30-39Gy in 10-13 fractions) of palliative thoracic radiotherapy in order to maximise duration of palliation and survival.</p> <p><small>Last reviewed December 2015</small></p>	<p>B</p>	
<p>✓ Practice point?</p>	<p>Patients with a centrally located lung cancer who are at risk of major airway obstruction should be considered for palliative thoracic radiotherapy, even in the absence of symptoms.</p> <p><small>Last reviewed December 2015</small></p>	
<p>What is the optimal first-line chemotherapy regimen in patients with stage IV inoperable NSCLC?</p>		

Evidence summary	Level	References
<p>Platinum-based chemotherapy improves survival in stage IV NSCLC compared with best supportive care. Note that this evidence is based on clinical trials conducted in fit patients, with predominant performance status 0-1, no unstable co-morbidities, adequate organ function and without uncontrolled brain metastases.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[4], [5]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>Platinum-based chemotherapy can be used to extend survival in newly diagnosed patients with stage IV NSCLC.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		A
✓ Practice point?		
<p>The decision to undertake empirical platinum-based chemotherapy in a given patient should consider factors such as patient performance status (0,1 versus 2 or more) and co-morbidities, their disease extent and symptoms, proposed treatment toxicity and their individual preferences for benefit from specific treatment(s) and toxicities.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>		
<p>Is carboplatin based chemotherapy as effective as cisplatin based chemotherapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC?</p>		

Evidence summary	Level	References
<p>First-line chemotherapy involving cisplatin results in a slightly higher likelihood of tumour response than the same chemotherapy with carboplatin.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[1], [2], [3]
<p>There is no definite overall survival difference between cisplatin or carboplatin based first-line chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[1], [2], [3]
<p>Cisplatin-based chemotherapy is associated with more severe nausea and vomiting and nephrotoxicity; severe thrombocytopenia is more frequent during carboplatin-based chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[1], [2], [3]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>In patients with high tumour burden and symptoms from stage IV NSCLC cisplatin based chemotherapy may be used in preference to carboplatin for the purpose of inducing a response, however, this benefit may be offset by its greater risk of toxicity.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B

✓ Practice point?
<p>The choice of cisplatin versus carboplatin in a given patient may consider the balance between perceived benefit (in tumour response) versus known toxicity, whilst considering patient preferences.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>

Which new agent or platinum combination regimen is best for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
<p>3G platinum-based chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) is associated with higher response ratio than older 2G platinum-based chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[1], [2], [3]
<p>No 3G platinum-based chemotherapy regimen (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) has been shown to be superior to another.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[1], [2], [3]
<p>In first-line empirical treatment of advanced NSCLC, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is superior to cisplatin/gemcitabine in patients with non-squamous cell carcinoma histology.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[5]
<p>In first-line empirical treatment of advanced NSCLC, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is inferior to cisplatin/gemcitabine in patients with SCC histology.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[5]

	+ Evidence-based recommendation?	Grade
	3G platinum-based chemotherapy (with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) is a standard of care as first-line chemotherapy in fit patients with stage IV NSCLC. <small>Last reviewed December 2015</small>	A
	+ Evidence-based recommendation?	Grade
	In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is recommended in preference to cisplatin and gemcitabine in patients with non-squamous cell carcinoma histology. <small>Last reviewed December 2015</small>	B
+ Evidence-based recommendation?	Grade	
In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and gemcitabine is recommended in preference to cisplatin and pemetrexed in patients with squamous cell carcinoma histology. <small>Last reviewed December 2015</small>	B	
✓ Practice point?		
The choice of first-line platinum combination chemotherapy in a given patient may consider patient performance status and co-morbidities, the proposed treatment toxicity, treatment scheduling and individual patient preferences. <small>Last reviewed December 2015</small>		
<p>Is monotherapy with new third generation (3G) agents as effective as platinum combination therapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC?</p>		

Evidence summary	Level	References
3G platinum-based combination chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan or gemcitabine) is superior to 3G agent monotherapy. Last reviewed December 2015	I	[1], [4]
3G platinum-based monotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, or gemcitabine) improves survival compared with best supportive care. Last reviewed December 2015	I	[2]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
Patients fit for chemotherapy should be offered 3G platinum-based combination chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan or gemcitabine) in preference to 3G agent monotherapy, as it is more effective. Last reviewed December 2015	A

+ Evidence-based recommendation?	Grade
Patients unfit for combination chemotherapy could be considered for 3G monotherapy with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine. Last reviewed December 2015	A

Are three chemotherapy agents better than two chemotherapy agents for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
Triplet chemotherapy regimens are associated with higher response rate, but no improvement in survival. Last reviewed December 2015	I	[1]
Triplet chemotherapy regimens are associated with greater grade 3 /4 toxicities. Last reviewed December 2015	I	[2]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
Triplet chemotherapy regimens are not recommended, as benefit in response rate does not outweigh extra toxicity. Last reviewed December 2015	A

Are non-platinum doublet chemotherapy regimens as effective as platinum doublet regimens for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
<p>Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with a higher response rate and slightly higher one-year survival than non-platinum doublet chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[1], [2], [3]
<p>Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with greater risk of anaemia and thrombocytopenia than non-platinum combination therapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[1], [2], [3]
<p>Gemcitabine and paclitaxel improves response ratio without added toxicity, compared with gemcitabine or paclitaxel and carboplatin combinations.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[3]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>Non-platinum 3G doublet chemotherapy is an effective alternative option for patients unsuitable for platinum-based therapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B

Is chemotherapy with a biologic or targeted therapy superior to chemotherapy alone in unselected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
<p>In carefully selected** patients with advanced NSCLC, high dose bevacizumab improves tumour response rate and progression free survival.</p> <p>**Patients with the following criteria were excluded from the trials: SCC histologic type, brain metastases, clinically significant haemoptysis, inadequate organ function, ECOG PS of 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[4], [5]
<p>In carefully selected** patients with advanced NSCLC, treatment with high dose bevacizumab is associated with an increase in treatment related deaths.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[4]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>High dose bevacizumab (15 mg/kg three-weekly) may be considered in addition to chemotherapy (carboplatin/paclitaxel or cisplatin/gemcitabine) in carefully selected** patients with non-squamous cell carcinoma.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B

Evidence summary	Level	References
<p>The addition of the EGFR TKIs gefitinib or erlotinib to a standard chemotherapy regimen does not improve outcomes (OS, RR or time to progression (TTP)) compared with chemotherapy alone.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[7], [8], [10], [9]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>The first generation EGFR TKIs gefitinib or erlotinib should not be used in unselected patients in combination with standard chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	A

Evidence summary	Level	References
<p>In patients with advanced NSCLC (selected by the presence of EGFR-positive tumour as measured by immunohistochemistry), the addition of cetuximab to chemotherapy increases response rate and improves overall survival. This overall benefit was modest and observed only in the phase III trial using cisplatin/vinorelbine .</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[11], [12]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>In patients with advanced NSCLC whose tumours have been shown to express EGFR by immunohistochemistry, cetuximab may be considered in addition to cisplatin/vinorelbine chemotherapy to improve response rate and overall survival.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B

What is the optimal systemic therapy regimen for patients with poor performance status for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
<p>In patients with poor performance status (PS 2), first-line monotherapy with 3G chemotherapy (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel or docetaxel) may improve survival and/or quality of life.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I, II	[3], [4], [5], [6], [7], [2]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>First-line monotherapy with 3G chemotherapy could be offered to selected patients with PS2 for symptom improvement and possible survival gain, who are willing to accept treatment toxicity.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B

1

Evidence summary	Level	References
<p>There is evidence for benefit with erlotinib 150 mg daily as second or third-line therapy in unselected poor performance status patients (PS2 or 3) .</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[8]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>Poor performance status patients having received 1 or 2 lines of prior therapy, may be offered erlotinib 150 mg daily.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B

✓ Practice point?
<p>Decision-making on treatment in poor performance status patients may weigh up benefits against toxicity and patient preferences. Whilst a single agent 3G chemotherapy is an option in unselected patients, patients with known activating EGFR MTs should be considered for first line EGFR TKIs as the magnitude of benefit is greater and toxicity profile more favourable.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>

What is the optimal systemic therapy regimen for patients with poor performance status for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
<p>In patients with poor performance status (PS 2), first-line monotherapy with 3G chemotherapy (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel or docetaxel) may improve survival and/or quality of life.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I, II	[3], [4], [5], [6], [7], [2]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>First-line monotherapy with 3G chemotherapy could be offered to selected patients with PS2 for symptom improvement and possible survival gain, who are willing to accept treatment toxicity.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B

Evidence summary	Level	References
<p>There is evidence for benefit with erlotinib 150 mg daily as second or third-line therapy in unselected poor performance status patients (PS2 or 3) .</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[8]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>Poor performance status patients having received 1 or 2 lines of prior therapy, may be offered erlotinib 150 mg daily.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B

✓ Practice point?

Decision-making on treatment in poor performance status patients may weigh up benefits against toxicity and patient preferences. Whilst a single agent 3G chemotherapy is an option in unselected patients, patients with known activating EGFR MTs should be considered for first line EGFR TKIs as the magnitude of benefit is greater and toxicity profile more favourable.

Last reviewed December 2015

What is the optimal systemic therapy regimen for elderly patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
First-line single agent vinorelbine (30 mg/m ² on days one and eight, Q3 weekly) in patients over 70 years of age improves survival and reduces disease related symptoms. Last reviewed December 2015	II	[1]
In patients over 70 years of age, first line single agent docetaxel 60 mg/m ² (day one) compared to vinorelbine 25 mg/m ² (days one and eight) every 21 days, improves response rate, progression free survival and disease related symptoms, but not overall survival and is associated with more G3/4 neutropaenia. Last reviewed December 2015	II	[2]
In patients over 65 years of age, gemcitabine doublet chemotherapy improves response rate compared with single agent 3G chemotherapy, but does not improve survival and is associated with greater thrombocytopenia. Last reviewed December 2015	I	[4]
In patients over 70 years of age, first-line carboplatin/weekly paclitaxel combination improves survival compared with 3G monotherapy (weekly vinorelbine or gemcitabine) but, is associated with more neutropaenia. Last reviewed December 2015	II	[5]

+ Evidence-based recommendation?

Grade

Suitably fit patients over 65 years of age, can be offered first-line mono-chemotherapy with a 3G single agent (vinorelbine (25-30 mg/ m² day one, eight Q3 weekly), docetaxel (60 mg/m² day one, Q3 weekly) or gemcitabine (1150 mg/m² days one and eight, Q3 weekly).

Last reviewed December 2015

B

+ Evidence-based recommendation?

Grade

In elderly patients, first-line gemcitabine doublet chemotherapy is not recommended.

Last reviewed December 2015

B

+ Evidence-based recommendation?

Grade

In fit elderly patients, first-line carboplatin/weekly paclitaxel may be offered instead of 3G monotherapy, but at the expense of greater neutropaenia.

Last reviewed December 2015

B

What is the optimal systemic therapy regimen in selected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
<p>Histology (non-squamous cell carcinoma versus squamous cell carcinoma) is associated with a significant treatment modifying effect for patients treated with pemetrexed based chemotherapy, with superior survival effect of pemetrexed observed in non-squamous cell carcinoma histology and inferior survival effect observed in squamous cell carcinoma histology, compared with other standard regimens when pemetrexed is used first-line, as switch maintenance or as second-line treatment.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[1]

+ Evidence-based recommendation?	Grade
<p>Due to the therapeutic implications, it is important to classify the histologic subtype of NSCLC on diagnostic specimens as accurately as possible, particularly to enable accurate distinction between the key histologic subtypes: adenocarcinoma and squamous cell carcinoma.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	A

✓ Practice point?
<p>Given the importance of accurate histologic diagnosis and the potential need to have sufficient tissue for subsequent molecular testing, it is important to obtain as much tissue as possible at initial diagnosis in patients suspected to have NSCLC.</p> <p>A multidisciplinary team discussion may be required in order to decide on the most appropriate diagnostic method to obtain adequate tissue.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>

	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="451 197 1145 253">Evidence summary</th> <th data-bbox="1145 197 1225 253">Level</th> <th data-bbox="1225 197 1361 253">References</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="451 253 1145 483"> <p>In Asian patients with advanced NSCLC and known common activating EGFR GMS (exon-19 deletions or exon-21 point mutations), first-line therapy with a first generation EGFR TKI (gefitinib or erlotinib) significantly prolongs progression free survival and increases overall response rate, compared with standard platinum-based chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p> </td> <td data-bbox="1145 253 1225 483">I</td> <td data-bbox="1225 253 1361 483">[9]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="451 483 1145 656"> <p>In regards to progression free survival, first-line gefitinib is not inferior to carboplatin/paclitaxel chemotherapy in Asian patients, particularly females, with adenocarcinoma, who have never smoked.</p> <p>Last reviewed December 2015</p> </td> <td data-bbox="1145 483 1225 656">II</td> <td data-bbox="1225 483 1361 656">[5]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="451 656 1145 857"> <p>In caucasian patients with advanced NSCLC and known activating EGFR GMS (exon-19 deletions or exon-21 point mutations), first-line therapy with erlotinib significantly prolongs progression free survival and increases overall response rate, compared with standard platinum based chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p> </td> <td data-bbox="1145 656 1225 857">II</td> <td data-bbox="1225 656 1361 857">[10]</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="451 891 1225 947">+ Evidence-based recommendation?</th> <th data-bbox="1225 891 1361 947">Grade</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="451 947 1225 1070"> <p>Patients with known activating gene mutations (exon-19 deletions or exon-21 point mutations) to EGFR should be treated with an EGFR TKI.</p> <p>Last reviewed December 2015</p> </td> <td data-bbox="1225 947 1361 1070">A</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="451 1081 1145 1126">Evidence summary</th> <th data-bbox="1145 1081 1225 1126">Level</th> <th data-bbox="1225 1081 1361 1126">References</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="451 1126 1145 1294"> <p>Progression free survival is significantly longer among patients treated with initial chemotherapy, than those treated with gefitinib in patients known not to have EGFR mutations.</p> <p>Last reviewed December 2015</p> </td> <td data-bbox="1145 1126 1225 1294">II</td> <td data-bbox="1225 1126 1361 1294">[5]</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="451 1328 1225 1384">+ Evidence-based recommendation?</th> <th data-bbox="1225 1328 1361 1384">Grade</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="451 1384 1225 1541"> <p>Where EGFR mutation status is negative or unknown, patients should be treated with standard chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p> </td> <td data-bbox="1225 1384 1361 1541">B</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="451 1608 1361 1664">✓ Practice point?</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="451 1664 1361 1843"> <p>The evidence in support of large treatment benefits with first-line EGFR TKIs in response rate and progression free survival argues for consideration of obtaining adequate tumour tissue where possible, to enable molecular testing for the presence of activating EGFR gene mutations. This will enable clinicians to offer patients initial EGFR TKIs versus empirical therapy, bearing in mind that overall survival for EGFT GMT + patients does not appear to be compromised, as long they go on to receive EGFR TKIs after chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Evidence summary	Level	References	<p>In Asian patients with advanced NSCLC and known common activating EGFR GMS (exon-19 deletions or exon-21 point mutations), first-line therapy with a first generation EGFR TKI (gefitinib or erlotinib) significantly prolongs progression free survival and increases overall response rate, compared with standard platinum-based chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[9]	<p>In regards to progression free survival, first-line gefitinib is not inferior to carboplatin/paclitaxel chemotherapy in Asian patients, particularly females, with adenocarcinoma, who have never smoked.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[5]	<p>In caucasian patients with advanced NSCLC and known activating EGFR GMS (exon-19 deletions or exon-21 point mutations), first-line therapy with erlotinib significantly prolongs progression free survival and increases overall response rate, compared with standard platinum based chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[10]	+ Evidence-based recommendation?	Grade	<p>Patients with known activating gene mutations (exon-19 deletions or exon-21 point mutations) to EGFR should be treated with an EGFR TKI.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	A	Evidence summary	Level	References	<p>Progression free survival is significantly longer among patients treated with initial chemotherapy, than those treated with gefitinib in patients known not to have EGFR mutations.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[5]	+ Evidence-based recommendation?	Grade	<p>Where EGFR mutation status is negative or unknown, patients should be treated with standard chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B	✓ Practice point?	<p>The evidence in support of large treatment benefits with first-line EGFR TKIs in response rate and progression free survival argues for consideration of obtaining adequate tumour tissue where possible, to enable molecular testing for the presence of activating EGFR gene mutations. This will enable clinicians to offer patients initial EGFR TKIs versus empirical therapy, bearing in mind that overall survival for EGFT GMT + patients does not appear to be compromised, as long they go on to receive EGFR TKIs after chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>
Evidence summary	Level	References																											
<p>In Asian patients with advanced NSCLC and known common activating EGFR GMS (exon-19 deletions or exon-21 point mutations), first-line therapy with a first generation EGFR TKI (gefitinib or erlotinib) significantly prolongs progression free survival and increases overall response rate, compared with standard platinum-based chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	I	[9]																											
<p>In regards to progression free survival, first-line gefitinib is not inferior to carboplatin/paclitaxel chemotherapy in Asian patients, particularly females, with adenocarcinoma, who have never smoked.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[5]																											
<p>In caucasian patients with advanced NSCLC and known activating EGFR GMS (exon-19 deletions or exon-21 point mutations), first-line therapy with erlotinib significantly prolongs progression free survival and increases overall response rate, compared with standard platinum based chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[10]																											
+ Evidence-based recommendation?	Grade																												
<p>Patients with known activating gene mutations (exon-19 deletions or exon-21 point mutations) to EGFR should be treated with an EGFR TKI.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	A																												
Evidence summary	Level	References																											
<p>Progression free survival is significantly longer among patients treated with initial chemotherapy, than those treated with gefitinib in patients known not to have EGFR mutations.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	II	[5]																											
+ Evidence-based recommendation?	Grade																												
<p>Where EGFR mutation status is negative or unknown, patients should be treated with standard chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	B																												
✓ Practice point?																													
<p>The evidence in support of large treatment benefits with first-line EGFR TKIs in response rate and progression free survival argues for consideration of obtaining adequate tumour tissue where possible, to enable molecular testing for the presence of activating EGFR gene mutations. This will enable clinicians to offer patients initial EGFR TKIs versus empirical therapy, bearing in mind that overall survival for EGFT GMT + patients does not appear to be compromised, as long they go on to receive EGFR TKIs after chemotherapy.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>																													
<p>Alberta Provincial Thoracic Tumour Team,</p>	<p>Fragestellungen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. What are the recommended treatment options for patients with operable stage III non-small cell lung cancer? 2. What are the recommended treatment options with curative intent 																												

<p>2013 [2].</p> <p>Non-small cell lung cancer - stage III. Alberta Health Services</p>	<p>for patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer?</p> <p>3. When is palliation recommended, and what are the recommend Update der Version von 2008</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - systematic literature search, evidence tables, AGREE used for retrieved guidelines, working group reviewed currency and acceptability of all relevant literature, then circulated a draft of the updated guideline to entire provincial tumour team for final feedback and approval - Population: NSCLC, adult patients over the age of 18 years - Suchzeitraum: bis 2013 <p>LoE / GoR:</p> <p>no use of formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p>Kein formaler Konsensusprozess beschrieben; Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben; no direct industry involvement in the development or dissemination of this guideline authors have not been remunerated for their contributions</p>
	<p>Empfehlungen</p> <p>When is palliation recommended, and what are the recommended palliative treatment options for patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer?</p> <p>Palliative Treatment for Inoperable Disease</p> <p>12. In patients where lung reserve precludes radical radiotherapy, palliative chemotherapy and/or palliative radiotherapy are recommended.</p> <p>13. Palliative chemotherapy options include:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1st line: platinum-based doublets - 2nd line: docetaxel, erlotinib or pemetrexed <p>14. For symptomatic patients with poor performance status (ECOG>2) and/or significant weight loss (usually defined as >10% in previous 3</p>

	<p>months), radiotherapy for symptom palliation is recommended. Dose-fractionation schedule options include:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20Gy in 5 fractions or 30Gy in 10 fractions - Single fractions of radiotherapy less than 10Gy may be appropriate in some clinical circumstances such as poor performance status or patient travel distance. - Split course radiation can also be used in select cases.
<p>Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2013 [3].</p> <p>Non-small cell lung cancer - stage IV. Alberta Health Services</p>	<p>Fragestellungen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. What is the recommended first-line therapy for patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC)? 2. What is the role for EGFR tyrosine kinase inhibitors in first-line treatment of patients with stage IV NSCLC? 3. What is the optimal second-line therapy for patients with stage IV NSCLC? 4. What is the role of palliative radiotherapy in the management of patients with stage IV NSCLC? <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - systematic literature search, evidence tables, AGREE used for retrieved guidelines, working group reviewed currency and acceptability of all relevant literature, then circulated a draft of the updated guideline to entire provincial tumour team for final feedback and approval - Population: NSCLC, adult patients over the age of 18 years - Suchzeitraum: bis 2013 <p>LoE / GoR:</p> <p>no use of formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p>Kein formaler Konsensusprozess beschrieben; Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben; no direct industry involvement in the development or dissemination of this guideline authors have not been remunerated for their contributions</p> <hr/> <p>Empfehlungen</p>

	<p>3. Combination chemotherapy consisting of a platinum-based doublet is the standard of care for first-line treatment of advanced NSCLC (except for EGFR-positive patients; see recommendation 6 below). The combination of three chemotherapeutic agents for the first-line treatment of advanced NSCLC is not routinely recommended based on current evidence.</p> <p>5. Acceptable alternatives to combination chemotherapy include non-platinum doublets or monotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - For patients with a borderline performance status (PS=2), single-agent chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel or pemetrexed (for non-squamous cell carcinoma patients only) is recommended over best supportive care alone. - For elderly patients who cannot tolerate a platinum-based combination, single-agent chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, or pemetrexed (for non-squamous cell carcinoma patients only) is associated with improved survival and quality of life when compared to best supportive care alone. However, elderly patients with a good performance status (PS=0-1) should receive combination chemotherapy with a platinum-based doublet. <p>6. First-line monotherapy with the epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor gefitinib is recommended for patients with EGFR mutation-positive NSCLC.</p> <p>7. Testing for EGFR mutations should take place for all eligible patients with advanced NSCLC and adenocarcinoma (including adenosquamous) histology who are being considered for first-line therapy with gefitinib, irrespective of their gender, ethnicity, and smoking status.</p> <p>8. Second-line or subsequent chemotherapy options for advanced NSCLC include single-agent docetaxel or erlotinib for patients with squamous cell carcinoma histology, or single agent treatment with a drug that has not been previously used.</p> <p>9. Crizotinib has been approved for second-line treatment of patients who are positive for ALK-rearrangements from the pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) and has also been approved for provincial coverage in Alberta.</p> <p>10. Testing for ALK mutations should take place for all eligible patients with advanced NSCLC and adenocarcinoma (including adenosquamous) histology who are being considered for second line therapy with crizotinib.</p> <p>11. Palliative radiotherapy is recommended for relief of specific symptoms and prophylactic prevention of symptom development.</p>
--	--

<p>Ellis PM, Vella ET, Ung YT and the Lung Cancer Disease Site Group, 2016 [11].</p> <p>Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung</p> <p>Clinical Question A1: Which patients with stage IIIB/IV NSCLC should be treated with chemotherapy?</p> <p>Clinical Question A2: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with NSCC, negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?</p> <p>Clinical Question A2.a: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status, NSCC, and no contraindications to bevacizumab?</p> <p>Clinical Question A2.b: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with PS 2, NSCC, and negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status?</p> <p>Clinical Question A3: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with SCC, negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?</p> <p>Clinical Question A3.a: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status, SCC, and PS 2?</p> <p>Clinical Question A4: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with an EGFR-sensitizing mutation and PS 0 to 1 or possibly PS 2?</p> <p>Clinical Question A5: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ALK gene rearrangement and PS 0 to 1 or possibly PS 2?</p> <p>Clinical Question A6: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ROS1 rearrangement, no ALK gene rearrangement, negative or unknown EGFR-sensitizing mutation status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?</p> <p>Clinical Question A7: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status and large-cell neuroendocrine carcinoma?</p> <ul style="list-style-type: none"> • The primary outcome for most trials was either OS or PFS. <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: update von 2009 und 2010, in 2016 Adaptation der aktuellen Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) mit ergänzenden systematischen Übersichten zu den klinischen Fragestellungen (siehe oben), methodisches Vorgehen orientiert an AGREE II, internes formales Abstimmungsverfahren,</p>
---	---

externes Review, COI z.T. vorhanden

LoE und GoR: Studienqualität geprüft und detailliert dargestellt, Empfehlungsstärken über die Formulierung abgebildet

Sonstige methodische Hinweise

- Further information: PEBC guideline development methods are described in more detail in the *PEBC Handbook* and the *PEBC Methods Handbook*
- The following recommendations were endorsed with no modifications: A1.a, A1.b, A2.a.2, A2.b, A3, A3.a, A4, A5, A6, A7, and do not appear in Table 3-2 (siehe Anhang).
- Systematisches Review: MEDLINE (1946 to February 16, 2016), EMBASE (1996 to February 16, 2016), and PubMed (February 16, 2016) databases were searched for RCTs.
- Inclusion Criteria
 - Phase II or III RCTs comparing treatment with immune checkpoint inhibitors with chemotherapy; and
 - Stage IIIB or IV NSCLC; and
 - Fully published papers or published abstracts of trials that reported at least one of the following outcomes by treatment group: OS, PFS, response rate, or adverse events.
- Exclusion Criteria
 - Pilot trials, dose-escalation trials, or case series (including expanded access programs) studies.
 - Letters and editorials that reported clinical trial outcomes.
 - Conference abstracts published before 2013.
- Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Recommendation A1.a: For patients with PS of 0 or 1, a combination of two cytotoxic drugs is recommended. Platinum combinations are recommended over nonplatinum therapy; however, nonplatinum therapy combinations are recommended for patients who have contraindications to platinum therapy. Chemotherapy may also be used to treat selected patients with PS 2 who desire aggressive treatment after a thorough discussion of the risks and benefits of such treatment.

Recommendation A1.b: Because there is no cure for patients with stage IIIB/IV NSCLC, early concomitant palliative care assistance has improved the survival and well-being of patients and is therefore recommended.

Recommendation A2: For patients who have the characteristics described in Clinical Question A2 and who have non-squamous histology, the following options are acceptable:

- Cisplatin-based combinations
 - Cisplatin plus docetaxel
 - Cisplatin plus paclitaxel
 - Cisplatin plus pemetrexed
 - Cisplatin plus vinorelbine
 - Cisplatin plus gemcitabine
- Carboplatin-based combinations
 - Carboplatin plus albumin-bound (nab) –paclitaxel
 - Carboplatin plus paclitaxel
 - Carboplatin plus pemetrexed
 - Carboplatin plus docetaxel
 - Carboplatin plus gemcitabine
- Nonplatinum doublets

Recommendation A2.a.1: For patients receiving carboplatin plus paclitaxel, the addition of bevacizumab 15 mg/kg once every three weeks is recommended, except for patients with SCC histologic type, clinically significant hemoptysis, a known bleeding disorder, inadequate organ function, Eastern Cooperative Oncology Group PS > 1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. Caution should be exercised in patients with brain metastases. Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression.

An alternative treatment strategy for patients who are eligible for carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab would include cisplatin or carboplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed.

Recommendation A2.a.2: There is insufficient evidence (for or against) to recommend pemetrexed in combination with bevacizumab plus carboplatin for patients who do not have contraindications to bevacizumab.

Recommendation A2.b: In the context of shared decision making, combination therapy, single-agent chemotherapy, or palliative therapy alone may be used for patients in this population with PS 2.

Recommendation A3: Patients with the characteristics listed in Clinical Question A3 and with SCC histology should be offered the following options:

- Cisplatin-based combinations
 - Cisplatin plus docetaxel
 - Cisplatin plus gemcitabine
 - Cisplatin plus paclitaxel
 - Cisplatin plus vinorelbine
- Carboplatin-based combinations
 - Carboplatin plus gemcitabine
 - Carboplatin plus paclitaxel
 - Carboplatin plus nab-paclitaxel
 - Carboplatin plus docetaxel
- Nonplatinum doublets

	<p>Recommendation A3.a: In the context of shared decision making, combination chemotherapy, single-agent chemotherapy, or palliative therapy alone may be used for patients with the characteristics described in Clinical Question A3.a.</p> <p>Recommendation A4: If patients have stage IIIB/IV NSCLC and a sensitizing EGFR mutation, first-line afatinib, erlotinib, or gefitinib is recommended.</p> <p>Recommendation A5: If patients have stage IIIB/IV NSCLC and ALK rearrangements, first-line crizotinib is recommended.</p> <p>Recommendation A6: If patients have stage IIIB/IV NSCLC with ROS1 rearrangement, single-agent crizotinib is recommended, because it has shown some results indicating improved response rate and duration of response.</p> <p>Recommendation A7: Patients with large-cell neuroendocrine carcinoma may receive the same treatment as other patients with NSCLC or treatment with etoposide in platinum combinations.</p>
<p>Masters GA et al., 2015 [30].</p> <p>Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update</p>	<p>Diese Leitlinie wurde von Ellis PM, Vella ET, Ung YT, and the Lung Cancer Disease Site Group. 2016 bewertet und adaptiert (siehe oben).</p>
<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2014 [41].</p> <p>Management of lung cancer. A national clinical guideline</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung</p> <p>In patients with NSCLC (locally advanced or metastatic disease), what is the most effective first/second line systemic anticancer therapy (chemotherapy, targeted therapy, EGFR Inhibitors)?</p> <p>Outcomes: Overall survival, progression-free survival, toxicity, quality of life</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Recherche und Bewertung der Literatur, Entwicklung durch multidisziplinäre Gruppe von praktizierenden klinischen ExpertInnen, Expertenreview, öffentliche</p>

Konsultation

Suchzeitraum: 2005 - 2012

LoE/GoR:

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	High quality systematic reviews of case control or cohort studies
2 ⁺⁺	High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GRADES OF RECOMMENDATION	
<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ⁺⁺ , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 ⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1 ⁺⁺ or 1 ⁺
C	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺⁺
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺
GOOD PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Sonstige methodische Hinweise: aktuelle Entwicklungen zu molekularen Alterationen noch nicht berücksichtigt

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

8.2 First line therapy for patients with stage IIIB and IV NSCLC

Results from a meta-analysis and systematic review demonstrate the benefit of SACT for patients with advanced non-small cell lung cancer (absolute improvement in survival of 9% at 12 months versus control). **(LoE 1++)**

220. Burdett S, et al. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. J Clin Oncol 2008;26(28):4617-25.

Four randomised trials of single agent SACT (gemcitabine, paclitaxel, docetaxel and vinorelbine) versus best supportive care (including radiotherapy) in patients with advanced NSCLC reveal a trend to improved quality of life with increased survival in three of the four studies. **(LoE 1+)**

221. Anderson H, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer - a randomised trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer 2000;83(4):447-53.

222. Ranson M, 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(13):1074-80.

223. Roszkowski K, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2000;27(3):145-57.

224. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study. Oncologist* 2001;6(Suppl 1):4-7.

No particular combination of these agents in regimens with platinum has been shown to be more effective. **(LoE 1+)**

225. Schiller JH, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):92-8.

Standard treatment is in four cycles, and exceptionally six cycles. Continuing beyond four cycles may increase progression-free survival but at the expense of an increase in toxicity and worse quality of life without any significant gain in survival. **(LoE 1+/1++)**

226. Goffin J, et al. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A systematic review. *J Thorac Oncol* 2010;5(2):260-74.

227. Lima JP, et al. Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45(4):601-7.

In patients who have advanced disease and a performance status <2 at the time of diagnosis of NSCLC, first line treatment should be offered according to histology. Patients with non-squamous histology demonstrated a superior survival when treated with cisplatin and pemetrexed compared with cisplatin and gemcitabine (hazard ratio (HR) 0.84, 95% CI 0.74 to 0.96, p=0.011). Patients with squamous histology do not benefit from pemetrexed/platinum combination. **(LoE 1+)**

228. Scagliotti GV, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3541-51.

229. Scagliotti GV, et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. *Eur J Cancer* 2009;45(13):2298-303.

In patients with adenocarcinoma, overall survival was statistically superior for cisplatin/pemetrexed versus cisplatin/gemcitabine (n=847; 12.6 v 10.9 months). **(LoE 1+)**

Siehe 228

EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective as first line treatment of advanced NSCLC in patients with sensitising EGFR mutations. The optimum treatment is orally delivered single agent therapy. TKIs significantly increased progression-free survival (PFS) (HR 0.45, 95% CI 0.36 to 0.58, P<0.0001) over SACT. In a European trial, the median PFS was 9.4 months in the erlotinib (TKI) group and 5.2 months in the doublet SACT group, (HR 0.42, 95% CI 0.27 to 0.64), p<0.0001. **(LoE 1+)**

	<p>230. Bria E, et al. Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis. <i>Ann Oncol</i> 2011;22(10):2277-85.</p> <p>231. Rosell R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2012;13(3):239-46.</p> <p>Randomised evidence does not support the use of sACT in combination with a TKI in any patient group. (LoE 1++)</p> <p>Siehe 231</p> <p>232. Feld R, et al. Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib and erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer: A systematic review. <i>J Thorac Oncol</i> 2006;1(4):367-76.</p> <p>Recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> • First line single agent tyrosine kinase inhibitors should be offered to patients with advanced NSCLC who have a sensitising <i>EGFR</i> mutation. Adding combination systemic anticancer therapy to a TKI confers no benefit and should not be used. (A) • Patients who have advanced disease, are performance status 0-1, have predominantly nonsquamous NSCLC and are <i>EGFR</i> mutation negative should be offered combination systemic anticancer therapy with cisplatin and pemetrexed. (A) • All other patients with NSCLC should be offered combination systemic anticancer therapy with cisplatin/carboplatin and a third generation agent (docetaxel, gemcitabine, paclitaxel or vinorelbine). (A) • Platinum doublet systemic anticancer therapy should be given in four cycles; it is not recommended that treatment extends beyond six cycles. (A)
<p>Ellis PM et al., 2014 [9].</p> <p>Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung</p> <p>QUESTIONS</p> <p>1. In patients with advanced non–small-cell lung cancer (NSCLC) who have not received any chemotherapy (chemo-naive), is first-line therapy with the epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib superior to platinum-based chemotherapy for clinical meaningful outcomes (overall survival, progression-free survival (PFS), response rate and quality of life)?</p> <p>4. What are the toxicities associated with gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib?</p> <p>TARGET POPULATION</p> <p>This practice guideline applies to adult patients with advanced (stage IIIB or IV) non–small-cell lung cancer.</p> <hr/> <p>Methodik</p>

<p>(Cancer Care Ontario; CCO)</p>	<p>Grundlage der Leitlinie: The PEBC is ... using the methods of the Practice Guidelines Development Cycle (1,2). The EBS report consists of an evidentiary base (typically a systematic review), an interpretation of and consensus agreement on that evidence by our Groups or Panels, the resulting recommendations, and an external review by Ontario clinicians and other stakeholders in the province for whom the topic is relevant. The PEBC has a formal standardized process to ensure the currency of each document, through the periodic review and evaluation of the scientific literature and, where appropriate, the integration of that literature with the original guideline information.</p> <p>1. Browman GP, et al. The practice guidelines development cycle: a conceptual tool for practice guidelines development and implementation. J Clin Oncol. 1995;13:502-12. Comment in: Ann Oncol. 2002 Sep;13(9):1507-9; author reply: 1509.</p> <p>2. Browman GP, et al. Progress of clinical oncology guidelines development using the practice guidelines development cycle: the role of practitioner feedback. J Clin Oncol. 1998;16(3):1226-31.</p> <p>Suchzeitraum: bis 2014</p> <p>LoE und GoR: Studienqualität geprüft und detailliert in Evidenztabelle dargestellt, Empfehlungsstärken über die Formulierung dargestellt</p>
	<p>Empfehlungen</p> <p>Erstlinientherapie</p> <p><i>Recommendation 1a</i></p> <p>First-line therapy with an EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) is not recommended in unselected (patients who have not undergone mutation testing) or clinically selected populations of patients. Available data would suggest that first-line EGFR TKI is inferior to platinum-based chemotherapy in this group of NSCLC patients.</p> <p>The use of clinical characteristics such as Asian ethnicity, female sex, adenocarcinoma histology and light/never smoking status is not recommended to select patients for first-line EGFR TKI therapy, as this strategy does not reliably select patients who have mutations.</p> <p><i>Key Evidence</i></p> <p>Twenty-six randomized first-line studies in unselected and clinically selected populations were used to formulate this recommendation. The results of these trials showed no benefit for the use of an EGFR inhibitor in unselected and clinically selected patients (1-26).</p> <p>26 Quellen zitiert</p> <p><i>Recommendation 1b</i></p> <p>In patients with EGFR mutation-positive NSCLC, first-line therapy with an EGFR TKI such as gefitinib, erlotinib or afatinib is the preferred</p>

treatment compared to platinum-based therapies. There is no evidence to support one EGFR TKI over another, so the decision about which EGFR TKI to use should take into consideration the expected toxicity of the drug as well as the cost. EGFR TKI therapy is associated with higher response rates, longer PFS and improved quality of life.

Qualifying Statement

There is no clear difference in overall survival. Many patients in these trials randomized to platinum-doublet chemotherapy, crossed over to an EGFR TKI as subsequent therapy. The likely effect of this cross-over is to dilute any survival difference between the groups, making comparison of overall survival less informative.

Key Evidence

Seven randomized trials and two meta-analyses comprised the evidence base. The trials and meta-analyses based on data from these trials showed that PFS was prolonged in molecularly selected patients when an EGFR was used as first-line treatment (27-33).

Six trials were included in the initial meta-analysis that showed a hazard ratio (HR) of 0.35 (95% confidence interval (CI), 0.28-0.45; $p < 0.00001$) (27-30,32,33).

A second meta-analysis done on PFS that included subsets of EGFR-positive patients from first-line trials had similar results with an HR of 0.38 (95% CI, 0.31-0.44; $p < 0.00001$) (20,21,28-30,32-34).

All seven trials showed a decrease in adverse effects with an EGFR inhibitor compared to chemotherapy (28-34).

27. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Final overall survival results of NEJ002, a phase III trial comparing gefitinib to carboplatin (CBDCA) plus paclitaxel (TXL) as the first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2011;29(abst 7519).

28. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):121-8.

29. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239-46.

30. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):735-42.

31. Hirsch FR, Kabbinarar F, Eisen T, Martins R, Schnell FM, Dziadziuszko R, et al. A randomized, phase II, biomarker-selected study comparing erlotinib to erlotinib intercalated with chemotherapy in first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(26):3567-73.

32. Yang JC-H, Schuler MH, Yamamoto N, O'Byrne J, Hirsch V, Mok TS, et al. LUX-Lung 3: A randomized, open label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating

	<p>mutations. J Clin Oncol. 2012;30(abstr LBA7500).</p> <p>33. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(2):213-22.</p> <p>34. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isoke H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med. 2010;362(25):2380-8.</p>																												
<p>Ramnath N et al., 2013 [40].</p> <p>Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung</p> <ul style="list-style-type: none"> updates the published clinical trials since the last American College of Chest Physicians guidelines to make treatment recommendations for this controversial subset of patients <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Update der Leitlinie von 2007, Repräsentatives Gremium, systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Literatur, iterative Konsensusprozesse, externes Reviewboard, Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten liegen vor und wurden bei der Erstellung der Leitlinie berücksichtigt</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Recherche bis Dezember 2011</p> <p>LoE/GoR: ACCP Grading System</p> <p style="text-align: center;"><i>Table 1—Strength of the Recommendations Grading System</i></p> <table border="1" data-bbox="451 1086 1401 1803"> <thead> <tr> <th>Grade of Recommendation</th> <th>Benefit vs Risk and Burdens</th> <th>Methodologic Strength of Supporting Evidence</th> <th>Implications</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Strong recommendation, high-quality evidence (1A)</td> <td>Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa</td> <td>Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies</td> <td>Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect</td> </tr> <tr> <td>Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)</td> <td>Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa</td> <td>Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies</td> <td>Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.</td> </tr> <tr> <td>Strong recommendation, low-quality evidence (1C)</td> <td>Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa</td> <td>Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence</td> <td>Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.</td> </tr> <tr> <td>Weak recommendation, high-quality evidence (2A)</td> <td>Benefits closely balanced with risks and burden</td> <td>Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies</td> <td>The best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.</td> </tr> <tr> <td>Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)</td> <td>Benefits closely balanced with risks and burden</td> <td>Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies</td> <td>Best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.</td> </tr> <tr> <td>Weak recommendation, low-quality evidence (2C)</td> <td>Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced</td> <td>Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence</td> <td>Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ. Methodology for development of guidelines for lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest . 2013 ; 143 (5)(suppl) : 41S - 50S .</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> Es wurden keine klinischen Fragestellungen formuliert 	Grade of Recommendation	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Strength of Supporting Evidence	Implications	Strong recommendation, high-quality evidence (1A)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect	Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.	Strong recommendation, low-quality evidence (1C)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.	Weak recommendation, high-quality evidence (2A)	Benefits closely balanced with risks and burden	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	The best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.	Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)	Benefits closely balanced with risks and burden	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.	Weak recommendation, low-quality evidence (2C)	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.
Grade of Recommendation	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Strength of Supporting Evidence	Implications																										
Strong recommendation, high-quality evidence (1A)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect																										
Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.																										
Strong recommendation, low-quality evidence (1C)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.																										
Weak recommendation, high-quality evidence (2A)	Benefits closely balanced with risks and burden	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	The best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.																										
Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)	Benefits closely balanced with risks and burden	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.																										
Weak recommendation, low-quality evidence (2C)	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.																										

- Keine Patientenbeteiligung
- Unklar ob die Population des AWG von ... hier adressiert ist

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

2.0 Infiltrative Stage III (N2,3) Non-small Cell Lung Cancer

Multiple phase 3 trials using platinum-based chemotherapy have confirmed improved survival for patients treated with chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone (Fig 1).

FIGURE 1. [Section 2.1] Addition of cisplatin-based chemotherapy to radiotherapy improves survival in stage III NSCLC.

First Author	Year	No.	% good PS ^a	Chemo	RT (both arms)	Survival				p		
						MST (mo)		2 y (%)			5 y (%)	
						ChRT	RT	ChRT	RT	ChRT	RT	
Sequential												
Le Chevallier ¹³	1991	353	80	CVdPL	65	12	19	21	14	(12) ^b	(4) ^b	0.08
Cullen ¹³	1999	446	86	MIP	40-64	12	10	20	16	-	-	.NS
Sause ^{16, c}	2000	303	(100) ^d	VbP	69.6 HF	14	12	32	24	8	6	0.04
Sause ^{16, c}	2000	300	(100) ^d	VbP	60	14	11	32	19	8	5	0.04
Mattson ¹⁸	1988	238	69	CAP	55	11	10	19	17	-	-	(NS) ^e
Miller ¹⁹	1998	229	89	FVMCAP	58	9	9	13	18	4	3	NS
Dillman ¹⁴	1996	155	100	VbP	60	14	10	26	13	17	6	0.01
Average^f						12	10	23	18	9	5	
Concurrent												
Schaake-Koenig ^{17, c}	1992	210	94	P qd	55 SC	12	12	26	13	10 ^g	2 ^g	0.003
Trovo ²⁰	1992	146	(79) ^d	P qd	45	10	10	14	14	-	-	NS
Jeremic ²¹	1996	135	49	CbE qd	69.6 HF	22	14	43	26	23 ^e	9 ^e	0.02
Schaake-Koenig ^{17, c}	1992	206	94	P q wk	55 SC	13	12	19	13	10 ^g	2 ^g	NS
Jeremic ^{22, c}	1995	113	80	CbE q wk	64.8 HF	18	8	35	25	21	5	0.003
Jeremic ^{22, c}	1995	117	80	CbE q 2wk	64.8 HF	13	8	27	25	16	5	NS
Blanke ²³	1995	215	80	P q 3wk	60-65	11	10	18	13	5	2	NS
Average						14	11	26	18	14	4	

Inclusion criteria: randomized controlled trial of cisplatin-based chemotherapy and RT vs RT alone in > 100 patients with stage III NSCLC.

CAP = cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin; CbE = carboplatin, etoposide; Ch = chemotherapy; ChRT = chemoradiotherapy; CVdPL = cyclophosphamide, vindesine, cisplatin, lomustine; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FVMCAP = 5-fluorouracil, vincristine, mitomycin c, cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin; HF = hyperfractionated 1.2 Gy per fraction twice daily to 69.6 Gy; MIP = mitomycin C, ifosfamide, cisplatin; MST = median survival time; NS = not significant; NSCLC = non-small lung cancer; P = cisplatin; PS = performance status; RT = radiotherapy; SC = split course; VbP = vinblastine, cisplatin, y=years.

^aDefined as ECOG 0-1 or Karnofsky 80-100.

^bThree-year survival.

^cThree-arm trial.

^dPS > 70.

^eP < .05 if analysis is restricted to only patients with stage III NSCLC.

^fExcluding values in parentheses.

^g4-y survival.

13 . Cullen MH , et al . Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life . J Clin Oncol . 1999 ; 17 (10) : 3188 - 3194 .

14 . Dillman RO , et al . Improved survival in stage III non-small cell lung cancer: a seven-year followup of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial . J Natl Cancer Inst . 1996 ; 88 (17) : 1210 - 1215 .

15 . Le Chevalier T , et al . Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients . J Natl Cancer Inst . 1991 ; 83 (6) : 417 - 423 .

16 . Sause WT , et al . Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group . Chest . 2000 ; 117 (2) : 358 - 364 .

17 . Schaake-Koenig C , et al . Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer . N Engl J Med . 1992 ; 326 (8) : 524 - 530 .

18 . Mattson K , et al . Inoperable non-small cell lung cancer: radiation with or without chemotherapy . Eur J Cancer Clin Oncol . 1988 ; 24 (3) : 477 - 482 .

19 . Miller T , et al . A randomized trial of chemotherapy and radiotherapy for stage III non-small

	<p>cell lung cancer . Cancer Ther . 1998 ; 1 : 229 - 236 .</p> <p>20 . Trovò MG , et al. Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys . 1992 ;24(3):573-574.</p> <p>21 . Jeremic B, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-smallcell lung cancer: a randomized study . J Clin Oncol . 1996; 14 (4): 1065 - 1070 .</p> <p>22 . Jeremic B , et al . Randomized trial of hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer . J Clin Oncol . 1995 ; 13 (2): 452 - 458 .</p> <p>23 . Blanke C, et al. Phase III trial of thoracic irradiation with or without cisplatin for locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group protocol . J Clin Oncol . 1995 ; 13 (6): 1425 - 1429.</p> <p>Two meta-analyses reviewing >50 trials confirmed the survival benefit of combined platinum-based chemotherapy with radiotherapy over radiotherapy alone in locally advanced, unresectable NSCLC. ^{24,25}</p> <p>24 . Marino P, et al. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis . Cancer . 1995 ; 76 (4): 593 - 601 .</p> <p>25 . Pritchard RS , Anthony SP . Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A metaanalysis . Ann Intern Med . 1996 ; 125 (9): 723 - 729 .</p> <p><u>2.3 Recommendations</u></p> <p>2.3.6. In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and performance status 2 or those with substantial weight loss (>10%), concurrent chemoradiotherapy is suggested but with careful consideration of the potential risks and benefits (Grade 2C).</p> <p>Remark: Patient-related and tumor-related factors can influence the balance of risks vs benefits; patient preferences should also play a significant role.</p> <p>2.3.8. In patients with symptomatic infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and either performance status 3-4, comorbidities, or disease too extensive to treat with curative intent, palliative radiotherapy is recommended. The fractionation pattern should be chosen based on the physician’s judgment and patient’s needs (Grade 1C).</p>
<p>Socinski MA et al., 2013 [45].</p> <p>Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung</p> <p>PICO 1: Should the choice of first-line chemotherapy be based on histology in patients with advanced stage IV NSCLC?</p> <p>PICO 2: Are EGFR TKIs a more effective first-line treatment than standard or platinum-based chemotherapy for patients with advanced stage IV NSCLC with EGFR mutations?</p> <p>PICO 3: Is bevacizumab with chemotherapy safer for patients with advanced stage IV NSCLC and treated brain metastases, anticoagulation, or a poor PS than chemotherapy alone?</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Siehe Ramnath N, et al. 2013 [40]</p>

evidence-based clinical practice guidelines	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>3.0 First-Line Chemotherapy</p> <p><i>3.1 Histology-Based Chemotherapy Selection</i></p> <p>10 . Sandler A , et al . Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer . N Engl J Med . 2006 ; 355 (24): 2542 - 2550 .</p> <p>12 . Scagliotti GV , et al . Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advancedstage non-small-cell lung cancer . J Clin Oncol . 2008 ;26 (21): 3543 - 3551 .</p> <p>13 . Hanna N , et al . 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 - 1597 .</p> <p>14 . Peterson P , et al . Is pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed vs docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer [abstract] . J Thorac Oncol . 2007 ; 2 (8): S851 .</p> <p>15 . Scagliotti G , et al . Treatment by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer . J Thorac Oncol . 2011 ; 6 (1): 64 - 70 .</p> <p>17 . Hirsch FR , et al . The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: a literature review . J Thorac Oncol . 2008 ; 3 (12): 1468 - 1481 .</p> <p>3.1.1 Recommendation</p> <p>3.1.1.1. In patients receiving palliative chemotherapy for stage IV NSCLC, it is recommended that the choice of chemotherapy is guided by the histologic type of NSCLC (Grade 1B).</p> <p>Remark: The use of pemetrexed (either alone or in combination) should be limited to patients with nonsquamous NSCLC.</p> <p>Remark: Squamous histology has not been identified as predictive of better response to any particular chemotherapy agent.</p> <p><i>3.2 Targeted Chemotherapy</i></p> <p>23 . Mok TS , et al . Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma . N Engl J Med . 2009 ; 361 (10): 947 - 957 .</p> <p>26 . Inoue A , et al ; North East Japan Gefitinib Study Group . First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy . J Clin Oncol . 2009 ; 27 (9): 1394 - 1400 .</p> <p>27 . Sequist LV , et al . First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations . J Clin Oncol . 2008 ; 26 (15): 2442 - 2449 .</p> <p>28 . Asahina H , et al . A phase II trial of gefitinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations . Br J Cancer . 2006 ; 95 (8): 998 - 1004 .</p> <p>29 . Inoue A , et al . Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations . J Clin Oncol . 2006 ; 24 (21): 3340 - 3346 .</p> <p>32 . Thongprasert S , et al . Health-related quality-of-life in a randomized phase III first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS) . J Thorac Oncol . 2011 ; 6 (11): 1872 - 1880 .</p> <p>33 . Mitsudomi T , et al ; West Japan Oncology Group . Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial . Lancet Oncol . 2010 ; 11 (2): 121 - 128 .</p> <p>34 . Maemondo M , et al ; North-East Japan Study Group . Gefitinib or chemotherapy for nonsmall-cell lung cancer with mutated EGFR . N Engl J Med . 2010 ; 362 (25): 2380 - 2388 .</p> <p>35 . Zhou C , et al . Overall survival (OS) results from OPTIMAL (CTONG0802), a phase III trial of erlotinib (E) versus carboplatin plus gemcitabine (GC) as first-line treatment for Chinese</p>
---	---

patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract 7520] . J Clin Oncol . 2012 ;30: 30 .

3.2.1 Recommendation

3.2.1.1. In patients with known EGFR mutations and stage IV NSCLC, first-line therapy with an EGFR TKI (gefitinib or erlotinib) is recommended based on superior response rates, PFS and toxicity profiles compared with platinum-based doublets (Grade 1A).

3.3 Use of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors

10 . Sandler A , et al . Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer . N Engl J Med . 2006 ; 355 (24): 2542 - 2550 .

40 . Socinski MA , et al . Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases . J Clin Oncol . 2009 ; 27 (31): 5255 - 5261 .

41 . Wozniak AJ , et al . Clinical outcomes (CO) for special populations of patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from ARIES, a bevacizumab (BV) observational cohort study (OCS) [abstract] . J Clin Oncol . 2010 ; 28 (15s)(suppl):abstr7618.

42 . Besse B , et al . Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases . Clin Cancer Res . 2010 ; 16 (1): 269 - 278 .

43 . Reck M , et al . Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL . J Clin Oncol . 2009 ; 27 (8): 1227 - 1234 .

44 . Crinò L , et al . Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study . Lancet Oncol . 2010 ; 11 (8): 733 - 740 .

45 . Hardy-Bessard AC , et al . Safety and efficacy of bevacizumab combined with taxanes in the first-line treatment of metastatic breast cancer: ATHENA study-France [in French] . Bull Cancer . 2012 ; 99 (6): 609 - 618 .

46 . Miller VA , et al . A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol. 2009 27 (18s)(suppl):abstrLBA8002.

47 . Carden CP , et al . What is the risk of intracranial bleeding during anti-VEGF therapy? Neurooncol . 2008 ; 10 (4): 624 - 630 .

48 . Leigh NB , et al . Bleeding events in bevacizumab-treated cancer patients who received full-dose anticoagulation and remained on study . Br J Cancer . 2011 ; 104 (3): 413 - 418 .

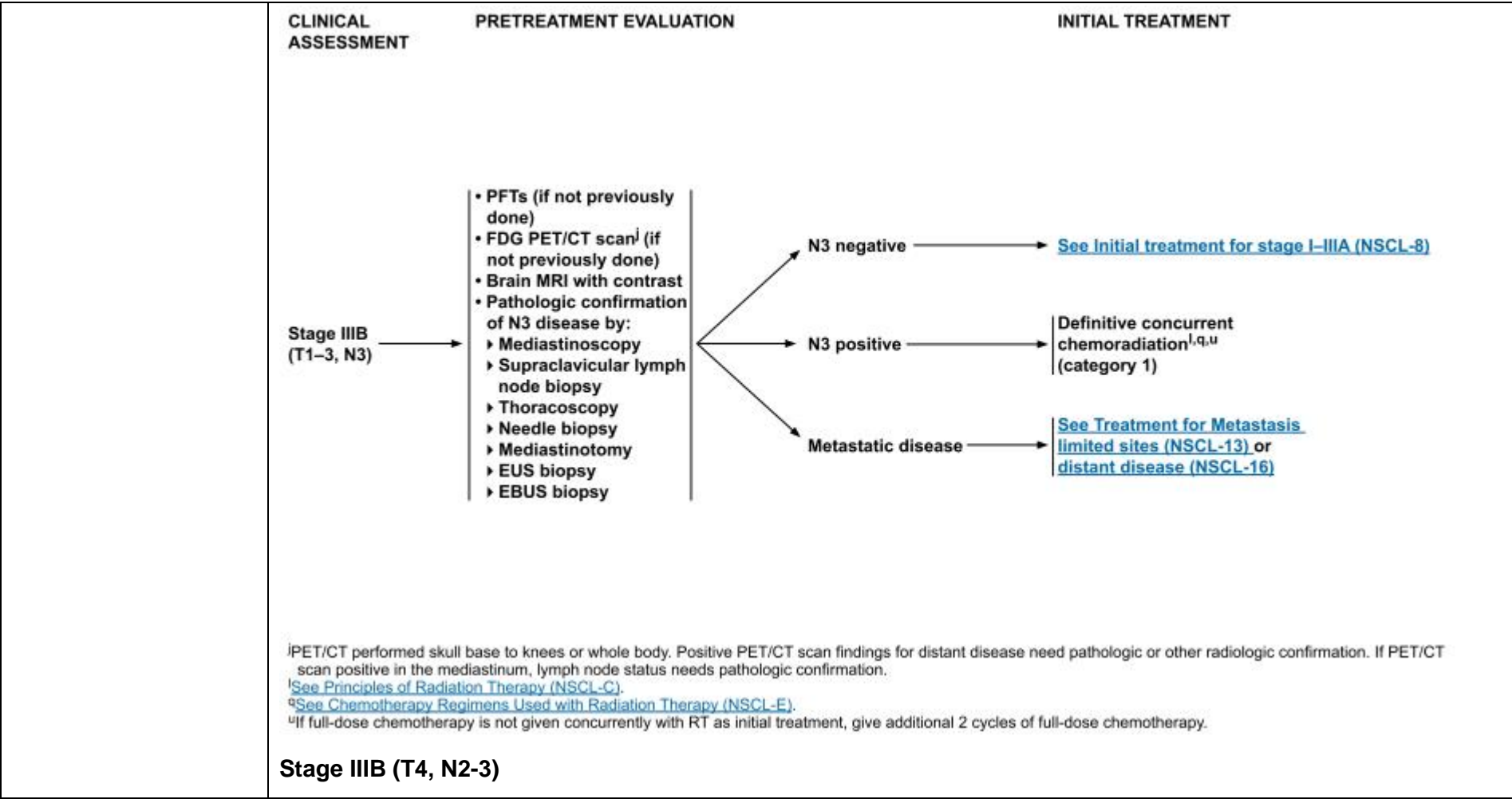
49 . Griesinger F , et al . Safety of first-line bevacizumab-based therapy with concomitant cardiovascular or anticoagulation medication in advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) in MO19390 (SAiL) [abstract] . J Clin Oncol . 2008 ; 26 (suppl)8049.

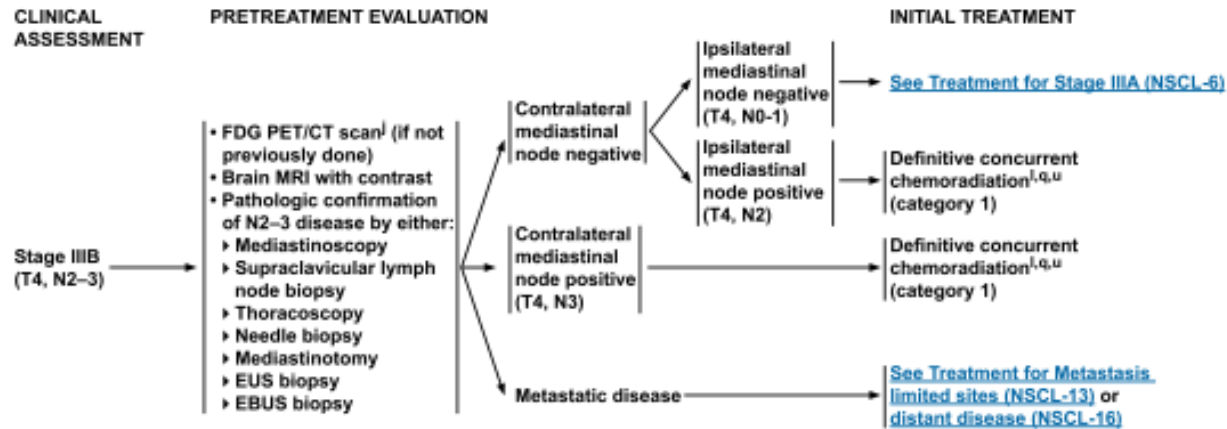
3.3.1.1. Bevacizumab improves survival combined with carboplatin and paclitaxel in a clinically selected subset of patients with stage IV NSCLC and good PS (nonsquamous histology, lack of brain metastases, and no hemoptysis). In these patients, addition of bevacizumab to carboplatin and paclitaxel is recommended (**Grade 1A**) .

3.3.1.2. In patients with stage IV non-squamous NSCLC and treated, stable brain metastases, who are otherwise candidates for bevacizumab therapy, the addition of bevacizumab to firstline, platinum-based chemotherapy is a safe therapeutic option (**Grade 2B**) .

Remark: No recommendation can be given about the use of bevacizumab in patients receiving therapeutic anticoagulation or with an ECOG PS of 2.

National Comprehensive Cancer Network, 2017 [32]. Non-Small Cell Lung Cancer (Version 5.2017)	Fragestellung/Zielsetzung Diagnose, Pathologie, Staging, Therapie des NSCLC
	Methodik Grundlage der Leitlinie: Update der LL von 2016, Systematik der Literatursuche und -bewertung nicht vollständig transparent dargestellt, Diskussion der Literatur und Empfehlungen im Expertenpanel, Interessenkonflikte unklar Literatursuche: in PubMed zwischen 07/2015 und 07/2016 GoR, LoE: Alle Empfehlungen entsprechen der Kategorie 2A, sofern nicht explizit anders spezifiziert.
	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>NCCN Categories of Evidence and Consensus</p> <p>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</p> </div>
Empfehlungen STAGE IIIB (T1-3, N3)	





^lPET/CT performed skull base to knees or whole body. Positive PET/CT scan findings for distant disease need pathologic or other radiologic confirmation. If PET/CT scan is positive in the mediastinum, lymph node status needs pathologic confirmation.
^lSee [Principles of Radiation Therapy \(NSCL-C\)](#).
^qSee [Chemotherapy Regimens Used with Radiation Therapy \(NSCL-E\)](#).
^uIf full-dose chemotherapy is not given concurrently with RT as initial treatment, give additional 2 cycles of full-dose chemotherapy.

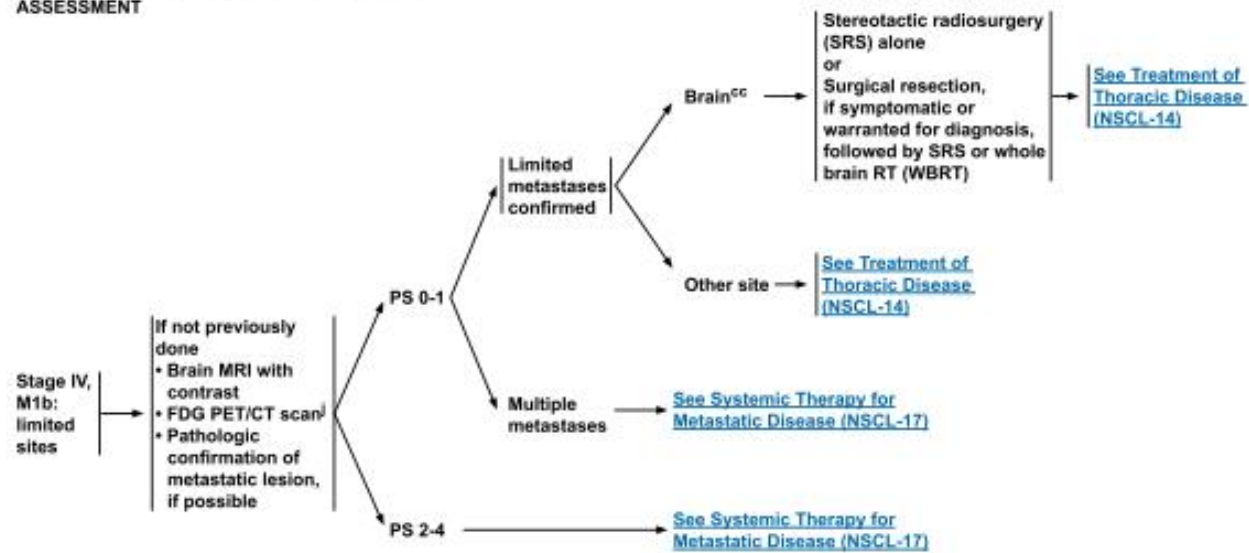
^{bb}While most pleural effusions associated with lung cancer are due to tumor, there are a few patients in whom multiple cytopathologic examinations of pleural fluid are negative for tumor and fluid is non-bloody and not an exudate. When these elements and clinical judgment dictate that the effusion is not related to the tumor, the effusion should be excluded as a staging element. Pericardial effusion is classified using the same criteria.

NSCL-13

CLINICAL ASSESSMENT

PRETREATMENT EVALUATION

INITIAL TREATMENT^{cc}

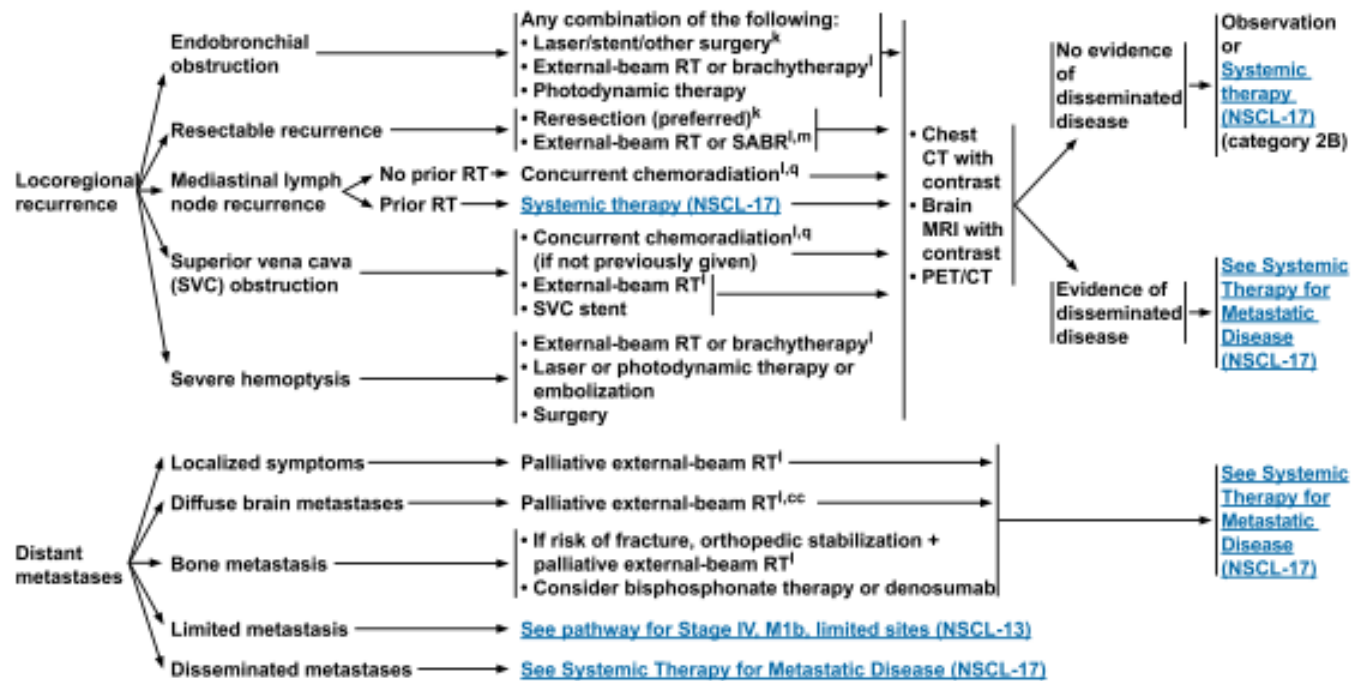


ⁱPET/CT performed skull base to knees or whole body. Positive PET/CT scan findings for distant disease need pathologic or other radiologic confirmation.

^{cc}See NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers.

NSCL-16

THERAPY FOR RECURRENCE AND METASTASIS



^kSee Principles of Surgical Therapy (NSCL-B).

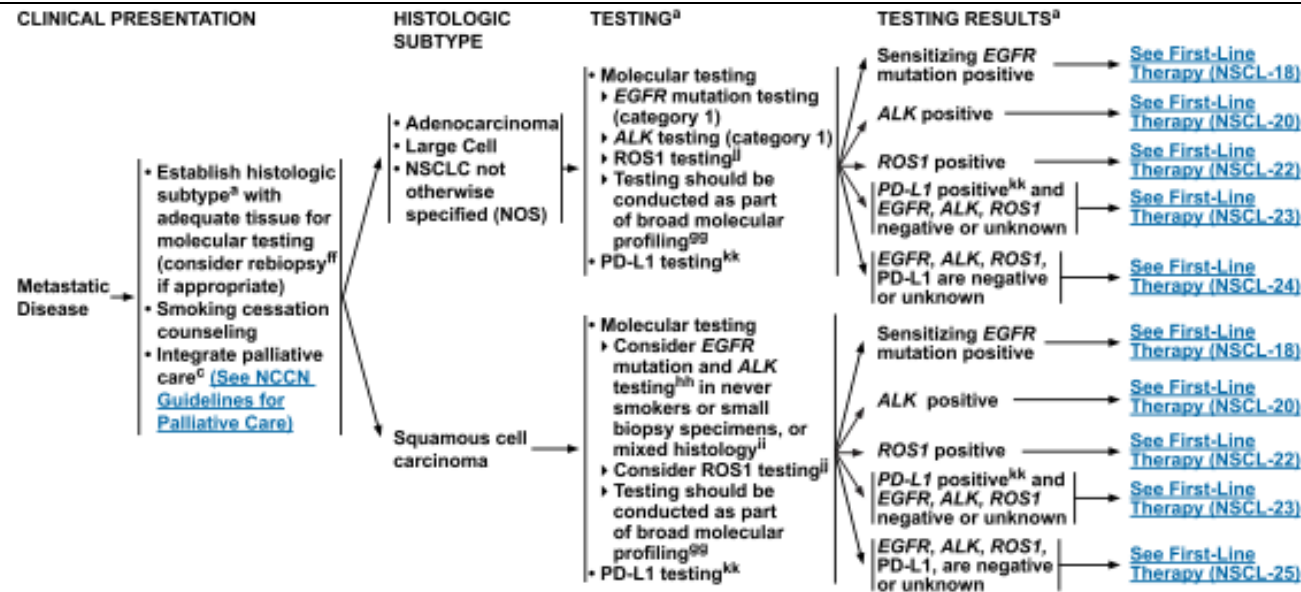
^lSee Principles of Radiation Therapy (NSCL-C).

^mInterventional radiology ablation is an option for selected patients.

^qSee Chemotherapy Regimens Used with Radiation Therapy (NSCL-E).

^{cc}See NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers.

NSCL-17



^aSee [Principles of Pathologic Review \(NSCL-A\)](#)

^cTemel JS, Geer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-742.

^{ff}If repeat biopsy is not feasible, plasma biopsy should be considered.

^{gg}The NCCN NSCLC Guidelines Panel strongly advises broader molecular profiling with the goal of identifying rare driver mutations for which effective drugs may already be available, or to appropriately counsel patients regarding the availability of clinical trials. Broad molecular profiling is a key component of the improvement of care of patients with NSCLC. See [Emerging Targeted Agents for Patients With Genetic Alterations \(NSCL-H\)](#)

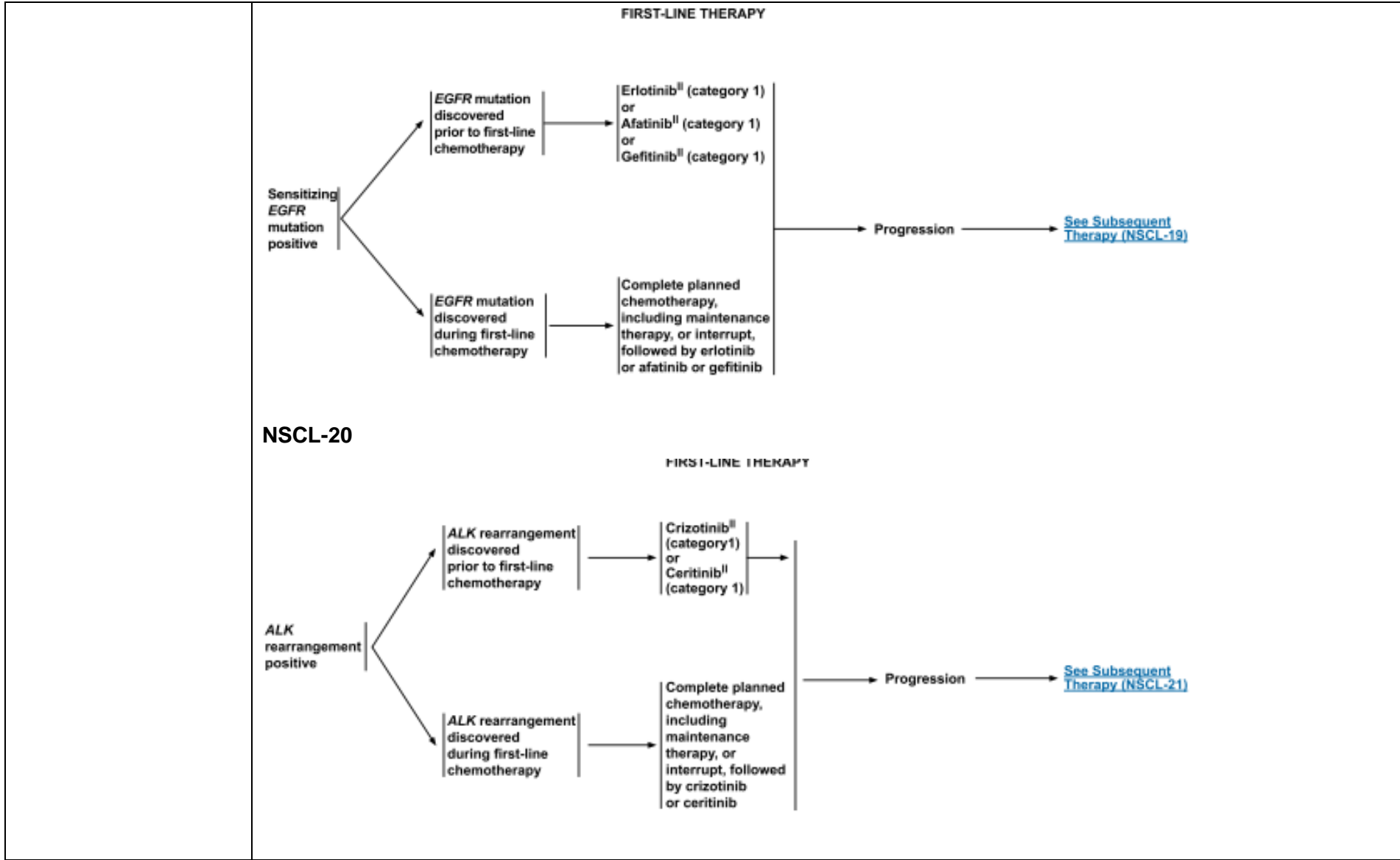
^{hh}In patients with squamous cell carcinoma, the observed incidence of EGFR mutations is 2.7% with a confidence that the true incidence of mutations is less than 3.6%. This frequency of EGFR mutations does not justify routine testing of all tumor specimens. Forbes SA, Bhama G, Bamford S, et al. The catalogue of somatic mutations in cancer (COSMIC). *Curr Protoc Hum Genet* 2008;chapter 10:unit 10.11.

ⁱⁱPak PK, Varghese AM, Sima CS, et al. Response to erlotinib in patients with EGFR mutant advanced non-small cell lung cancers with a squamous or squamous-like component. *Mol Cancer Ther* 2012;11:2535-2540.

^{jj}Shaw AT, Ou S-H, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963-1971.

^{kk}PD-L1 expression levels of ≥50% are a positive test result for first-line pembrolizumab therapy.

NSCL-18



NSCL-22

FIRST-LINE THERAPY

SUBSEQUENT THERAPY

ROS1
rearrangement
positive

→ Crizotinib

→ Progression

See First-line therapy options
[Adenocarcinoma \(NSCL-24\)](#)
[Squamous cell carcinoma \(NSCL-25\)](#)
or
PD-L1 expression positive (≥50%)
[See First-Line Therapy \(NSCL-23\)](#)

NSCL-23

FIRST-LINE THERAPY

SUBSEQUENT THERAPY

PD-L1
expression
positive (≥50%)
and *EGFR*, *ALK*,
ROS1 negative
or unknown

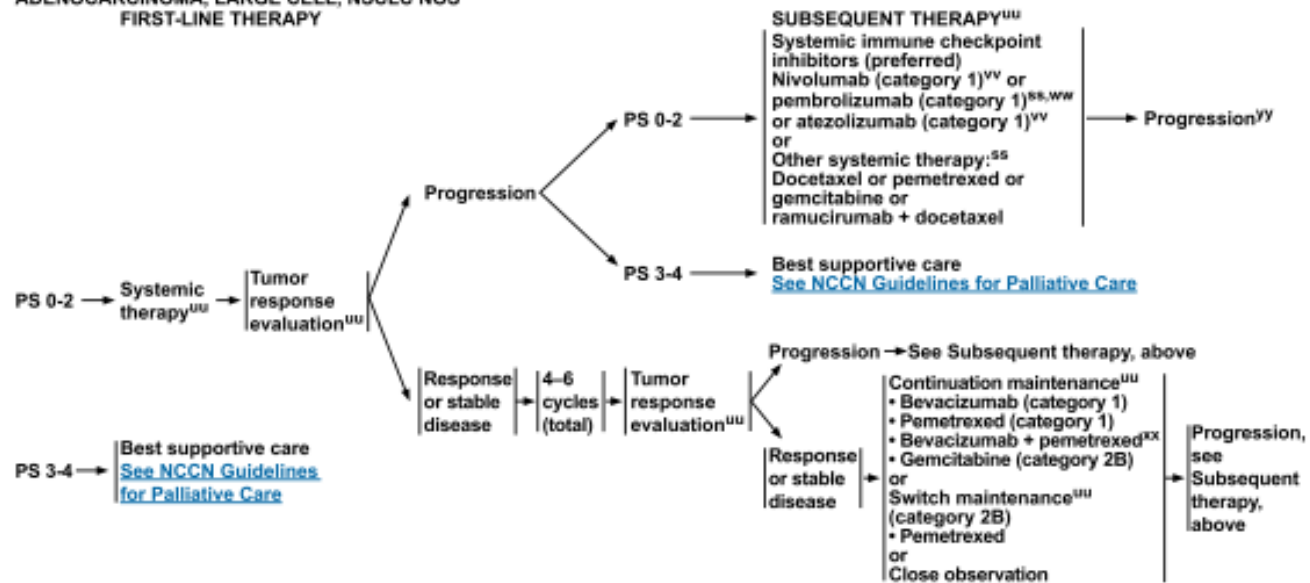
→ Pembrolizumab^{††}
(category 1)

→ Progression

See First-line therapy options for
[Adenocarcinoma \(NSCL-24\)](#) or
[Squamous cell carcinoma \(NSCL-25\)](#)

NSCL-24

**ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS
FIRST-LINE THERAPY**



^{uu}If not previously given.

^{uu}See [Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease \(NSCLC-F\)](#).

^{vv}If pembrolizumab not previously given.

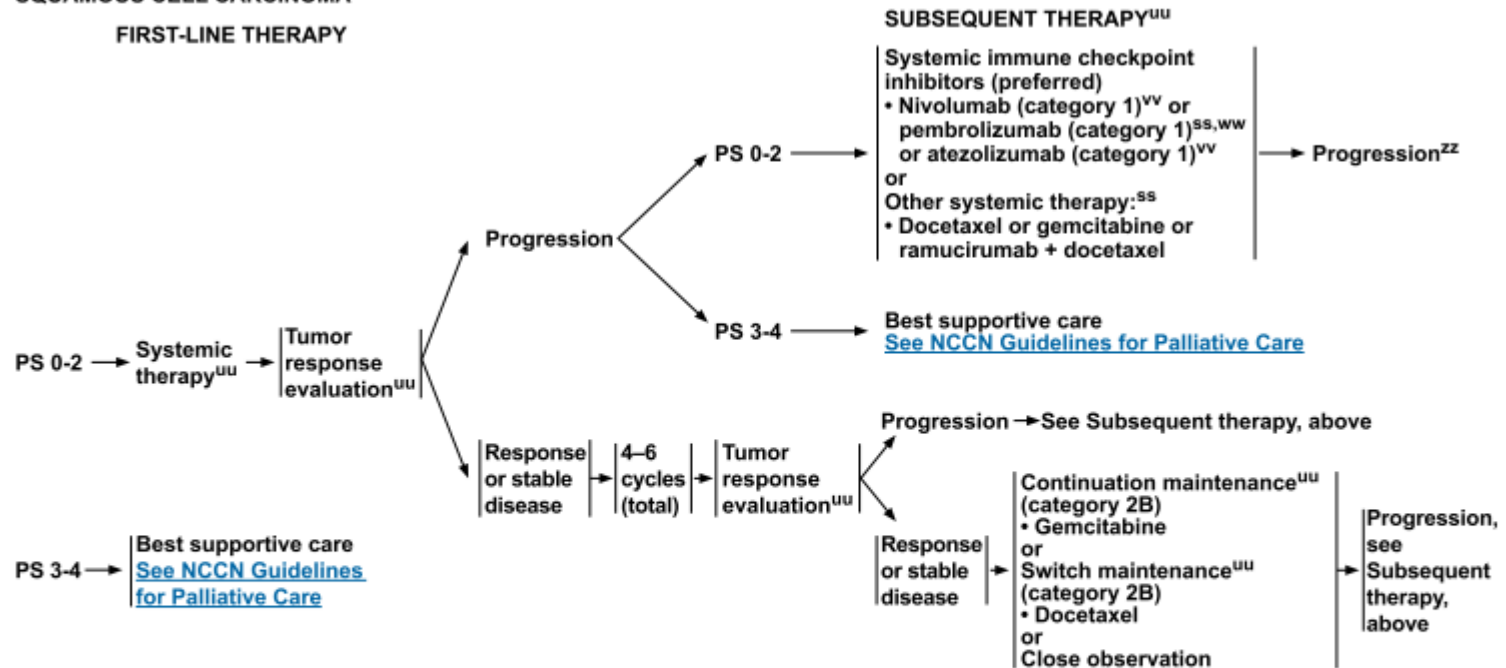
^{ss}Pembrolizumab is approved for patients with NSCLC tumors with PD-L1 expression levels $\geq 1\%$, as determined by an FDA-approved test.

^{xx}If bevacizumab was used with a first-line pemetrexed/platinum chemotherapy regimen.

^{yy}If not already given, options for PS 0-2 include (nivolumab, pembrolizumab, or atezolizumab), docetaxel (category 2B), pemetrexed (category 2B), gemcitabine (category 2B), or ramucirumab + docetaxel (category 2B); options for PS 3-4 include best supportive care. Options for further progression are best supportive care or clinical trial.

NSCL-25

**SQUAMOUS CELL CARCINOMA
FIRST-LINE THERAPY**



^{ss}If not previously given.

^{uu}See [Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease \(NSCL-F\)](#).

^{vv}If pembrolizumab not previously given.

^{ww}Pembrolizumab is approved for patients with NSCLC tumors with PD-L1 expression levels $\geq 1\%$, as determined by an FDA-approved test.

^{zz}If not already given, options for PS 0-2 include (nivolumab, pembrolizumab, or atezolizumab), docetaxel (category 2B), gemcitabine (category 2B), or ramucirumab + docetaxel (category 2B); options for PS 3-4 include best supportive care. Options for further progression are best supportive care or clinical trial.

NSCL-F (1 von 4)

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (1 OF 4)

ADVANCED DISEASE:

- The drug regimen with the highest likelihood of benefit with toxicity deemed acceptable to both the physician and the patient should be given as initial therapy for advanced lung cancer.
- Stage, weight loss, performance status, and gender predict survival.
- Platinum-based chemotherapy prolongs survival, improves symptom control, and yields superior quality of life compared to best supportive care.
- Histology of NSCLC is important in the selection of systemic therapy.
- New agent/platinum combinations have generated a plateau in overall response rate (= 25%–35%), time to progression (4–6 mo), median survival (8–10 mo), 1-year survival rate (30%–40%), and 2-year survival rate (10%–15%) in fit patients.
- Unfit patients of any age (performance status 3–4) do not benefit from cytotoxic treatment, except erlotinib, afatinib, or gefitinib for *EGFR* mutation-positive and crizotinib for *ALK*-positive tumors of nonsquamous NSCLC or NSCLC NOS.

First-line Therapy

- There is superior efficacy and reduced toxicity for cisplatin/pemetrexed in patients with nonsquamous histology, in comparison to cisplatin/gemcitabine.
- There is superior efficacy for cisplatin/gemcitabine in patients with squamous histology, in comparison to cisplatin/pemetrexed.
- Two drug regimens are preferred; a third cytotoxic drug increases response rate but not survival. Single-agent therapy may be appropriate in select patients.
- Response assessment after 2 cycles, then every 2–4 cycles with CT of known sites of disease with or without contrast or when clinically indicated.

Maintenance Therapy

- Continuation maintenance refers to the use of at least one of the agents given in first line, beyond 4–6 cycles, in the absence of disease progression. Switch maintenance refers to the initiation of a different agent, not included as part of the first-line regimen, in the absence of disease progression, after 4–6 cycles of initial therapy.

Subsequent Therapy

- Response assessment with CT of known sites of disease with or without contrast every 6–12 weeks.

[See First-line Systemic Therapy Options for Adenocarcinoma, Large cell, NSCLC NOS on NSCL-F \(2 of 4\)](#)

[See First-line Systemic Therapy Options for Squamous Cell Carcinoma on NSCL-F \(3 of 4\)](#)

NSCL-F (2 von 4)

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (2 of 4)[†]

First-line Systemic Therapy Options

Adenocarcinoma, Large Cell, NSCLC NOS (PS 0-1)

- Bevacizumab/carboplatin/paclitaxel (category 1)^{1,*,**,***}
- Bevacizumab/carboplatin/pemetrexed^{2*,**,*}
- Bevacizumab/cisplatin/pemetrexed^{3*,**,*}
- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel (category 1)⁴
- Carboplatin/docetaxel (category 1)⁵
- Carboplatin/etoposide (category 1)^{6,7}
- Carboplatin/gemcitabine (category 1)⁸
- Carboplatin/paclitaxel (category 1)⁹
- Carboplatin/pemetrexed (category 1)¹⁰
- Cisplatin/docetaxel (category 1)⁵
- Cisplatin/etoposide (category 1)¹¹
- Cisplatin/gemcitabine (category 1)^{9,12}
- Cisplatin/paclitaxel (category 1)¹³
- Cisplatin/pemetrexed (category 1)¹²
- Gemcitabine/docetaxel (category 1)¹⁴
- Gemcitabine/vinorelbine (category 1)¹⁵

Adenocarcinoma, Large Cell, NSCLC NOS (PS 2)

- Albumin-bound paclitaxel¹⁶
- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel^{17,18}
- Carboplatin/docetaxel⁵
- Carboplatin/etoposide^{6,7}
- Carboplatin/gemcitabine⁸
- Carboplatin/paclitaxel⁹
- Carboplatin/pemetrexed¹⁰
- Docetaxel^{19,20}
- Gemcitabine²¹⁻²³
- Gemcitabine/docetaxel¹⁴
- Gemcitabine/vinorelbine¹⁵
- Paclitaxel²⁴⁻²⁶
- Pemetrexed²⁷

[†]Albumin-bound paclitaxel may be substituted for either paclitaxel or docetaxel in patients who have experienced hypersensitivity reactions after receiving paclitaxel or docetaxel despite premedication, or for patients where the standard premedications (ie, dexamethasone, H2 blockers, H1 blockers) are contraindicated.

*Bevacizumab should be given until progression.

**Any regimen with a high risk of thrombocytopenia and the potential risk of bleeding should be used with caution in combination with bevacizumab.

***Criteria for treatment with bevacizumab: non-squamous NSCLC, and no recent history of hemoptysis. Bevacizumab should not be given as a single agent, unless as maintenance if initially used with chemotherapy.

NSCL-F (3 von 4)

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (3 of 4)^{†,††}

First-line Systemic Therapy Options

Squamous Cell Carcinoma (PS 0-1)

- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel (category 1)⁴
- Carboplatin/docetaxel (category 1)⁵
- Carboplatin/gemcitabine (category 1)⁵
- Carboplatin/paclitaxel (category 1)⁹
- Cisplatin/docetaxel (category 1)⁵
- Cisplatin/etoposide (category 1)¹¹
- Cisplatin/gemcitabine (category 1)^{5,12}
- Cisplatin/paclitaxel (category 1)¹³
- Gemcitabine/docetaxel (category 1)¹⁴
- Gemcitabine/vinorelbine (category 1)¹⁵

Squamous Cell Carcinoma (PS 2)

- Albumin-bound paclitaxel¹⁶
- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel^{17,18}
- Carboplatin/docetaxel⁵
- Carboplatin/etoposide^{6,7}
- Carboplatin/gemcitabine⁸
- Carboplatin/paclitaxel⁹
- Docetaxel^{19,20}
- Gemcitabine²¹⁻²³
- Gemcitabine/docetaxel¹⁴
- Gemcitabine/vinorelbine¹⁵
- Paclitaxel²⁴⁻²⁶

[†]Albumin-bound paclitaxel may be substituted for either paclitaxel or docetaxel in patients who have experienced hypersensitivity reactions after receiving paclitaxel or docetaxel despite premedication, or for patients where the standard premedications (ie, dexamethasone, H2 blockers, H1 blockers) are contraindicated.

^{††}Cisplatin/gemcitabine/necitumumab in the first-line setting and erlotinib or afatinib in the second-line setting are not used at NCCN institutions for these indications related to the efficacy and safety of these agents compared to the efficacy and safety of other available agents.

NSCL-F (4 von 4)

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (4 of 4)

¹Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-2550.

²Patel JD, Socinski MA, Garon EB, et al. Pointbreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIB or IV nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:4349-4357.

³Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *WAPREL*. *J Clin Oncol* 2015;31:3004-3011.

⁴Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2055-2062.

⁵Fossella F, Periera JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3016-3024.

⁶Kasterny J, Sculier JP, Lacroix H, et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J Clin Oncol* 1990;8:1556-1562.

⁷Frazzi G, Comella P, Panza N, et al. Carboplatin-oral etoposide personalized dosing in elderly non-small cell lung cancer patients. Gruppo Oncologico Cooperativo Sud-Italia. *Eur J Cancer* 1996;34:1710-1714.

⁸Danson S, Middleton MR, O'Byrne KJ, et al. Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinorelbine, and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2003;98:542-553.

⁹Che Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18:317-323.

¹⁰Scagliotti GV, Kortsik C, Dalk GG, et al. Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial. *Clin Cancer Res* 2005;11:690-695.

¹¹Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:12-18.

¹²Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage NSCLC. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-3551.

¹³Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol* 2005;16:602-610.

¹⁴Tan EH, Szczesna A, Krzakowski M, et al. Randomized study of vinorelbine-gemcitabine versus vinorelbine-carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005;48:233-240.

NSCL-H

¹⁵Green M, Manikhas G, Orlov S, et al. Abraxane®: a novel Cremophor®-free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17:1263-1268.

¹⁶Rizvi N, Riley G, Azzoli C, et al. Phase III Trial of Weekly Intravenous 130-nm Albumin-Bound Paclitaxel As Initial Chemotherapy in Patients With Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2006;26:639-643.

¹⁷Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2055-2062.

¹⁸Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. 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;18:2354-2362.

¹⁹Ficlas PM, Dakhil SR, Lyss AP, 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;27:591-596.

²⁰Zatoukai P, Kanitz E, Magyar P, et al. Gemcitabine in locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: the Central European phase II study. *Lung Cancer* 1996;22:243-250.

²¹Bederholm C, Hilerdal G, Larberg K, et al. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study group. *J Clin Oncol* 2005;23:8380-8289.

²²Perol M, Chouaid C, Perol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3516-3524.

²³Lienbaum RC, Herndon JE, List MA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol* 2005;23:190-196.

²⁴Ceresoli GL, Gregori V, Cordio S, et al. Phase II study of weekly paclitaxel as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004;44:231-239.

²⁵Yasuda K, Igishi T, Kawasaki Y, et al. Phase II study of weekly paclitaxel in patients with non-small cell lung cancer who have failed previous treatments. *Oncology* 2004;66:347-352.

²⁶Hanna NH, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III study of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-1597.

²⁷Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:52-60.

EMERGING TARGETED AGENTS FOR PATIENTS WITH GENETIC ALTERATIONS

Genetic Alteration (ie, Driver event)	Available Targeted Agents with Activity Against Driver Event in Lung Cancer
BRAF V600E mutation* *Non-V600E mutations have variable kinase activity and response to these agents.	vemurafenib ^{1,2} dabrafenib ^{2,3} dabrafenib + trametinib ⁴
High-level MET amplification or MET exon 14 skipping mutation	crizotinib ⁵⁻⁹
RET rearrangements	cabozantinib ^{10,11} vandetanib ¹²
HER2 mutations	trastuzumab ¹³ (category 2B) afatinib ¹⁴ (category 2B)

¹Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2015;373:726-736.

²Gautschi O, Milla J, Cabarro B, et al. Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort. *J Thorac Oncol* 2015;10:1451-1457.

³Planchard D, Kim TM, Mazieres J, et al. Dabrafenib in patients with BRAF (V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:642-650.

⁴Planchard D, Besse B, Groen HJ, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:984-993.

⁵Ou SH, Kwak EL, Siwak-Tapp C, et al. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. *J Thorac Oncol* 2011;6:942-946.

⁶Camidge RD, Ou S-H, Shapiro G, et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl 5): Abstract 8001.

⁷Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov* 2015;5:850-859.

⁸Paik PK, Dillon A, Fan PD, et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov* 2015;5:842-849.

⁹Awad NM, Oxnard GR, Jackman DM, et al. MET exon 14 mutations in non-small-cell lung cancer are associated with advanced age and stage-dependent MET genomic amplification and cMET overexpression. *J Clin Oncol* 2016;34:721-730.

¹⁰Dillon A, Wang L, Hasanovic A, et al. Response to cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. *Cancer Discov* 2013; 3:830-836.

¹¹Dillon AE, Sims CS, Somwar R, et al. Phase II study of cabozantinib for patients with advanced RET-rearranged lung cancers. *J Clin Oncol* 2015;33: Abstract 8007.

¹²Lee S-H, Lee J-K, Ahn M-J, et al. A phase II study of vandetanib in patients with non-small cell lung cancer harboring RET rearrangement [abstract]. *J Clin Oncol* 2016;34: Abstract 9013.

¹³Cappuzzo F, Berni L, Vanella-Garcia M. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;354:2619-2621.

¹⁴Mazieres J, Peters S, Lepage B, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol* 2013;31:1997-2003.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2012 [34].</p> <p>Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer (TA258)</p>	<p>1 Guidance</p> <p>1.1 Erlotinib is recommended as an option for the first-line treatment of people with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) if:</p> <ul style="list-style-type: none"> • they test positive for the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR TK) mutation and • the manufacturer provides erlotinib at the discounted price agreed under the patient access scheme (as revised in 2012). <p>NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE GUIDANCE EXECUTIVE (GE)</p> <p>Review of:</p> <p>TA258; Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer, ...</p> <p><u>Final recommendation post consultation</u></p> <p>TA192 and TA258 should be flagged for further consideration of a review when the results of the LUX Lung 7 trial are available, currently anticipated to be in 2015.</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence, 2014 [33].</p> <p>Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (TA310)</p>	<p>1 Guidance</p> <p>1.1 Afatinib is recommended as an option, within its marketing authorisation, for treating adults with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the tumour tests positive for the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR-TK) mutation and • the person has not previously had an EGFR-TK inhibitor and • the manufacturer provides afatinib with the discount agreed in the patient access scheme.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 05.12.2016

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees
2	((non next small) or nonsmall) next cell next lung:ti,ab,kw
3	tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or sarcoma* or cancer*:ti,ab,kw
4	advanced:ti,ab,kw or metastat*:ti,ab,kw or metastas*:ti,ab,kw or recurren*:ti,ab,kw or relaps*:ti,ab,kw
5	#2 and #3 and #4
6	nsclc*:ti,ab,kw
7	#1 or #5 or #6
8	#7 from 2011 to 2016

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 05.12.2016

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH]
2	(((non[Title/Abstract]) AND small[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract]
3	((((((tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (((advanced[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract])
7	(#6) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract]))) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
8	(((#7) AND ("2011/12/01"[PDAT] : "2016/12/05"[PDAT])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MESH] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) AND (((((drug*[Title/Abstract]) OR (drug therap*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 05.12.2016

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH]
2	(((non[Title/Abstract]) AND small[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract]
3	((((((tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract])
7	(((#6) AND ("2011/12/01"[PDAT] : "2016/12/05"[PDAT])) NOT ((comment[Publication Type]) OR letter[Publication Type])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))

Literatur

1. **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.
2. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Non-small cell lung cancer stage III [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS); 2012. [Zugriff: 20.04.2017]. (Clinical practice guideline; Band LU-003). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu003-nlscs-stage3.pdf>.
3. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Non-small cell lung cancer stage IV [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS); 2013. [Zugriff: 20.04.2017]. (Clinical practice guideline; Band LU-004, vers. 06). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nslc-stage4.pdf>.
4. **Australian Government Cancer Council Australia.** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer [online]. 04.2015. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2015. [Zugriff: 20.04.2017]. URL: http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations&printable=yes.
5. **Brown T, Pilkington G, Boland A, Oyee J, Tudur Smith C, Dundar Y, et al.** Clinical effectiveness of first-line chemoradiation for adult patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *Health Technol Assess* 2013;17(6):1-99.
6. **Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, Fojo T.** Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. *Oncologist* 2015;20(4):400-410.
7. **Cui J, Cai X, Zhu M, Liu T, Zhao N.** The efficacy of bevacizumab compared with other targeted drugs for patients with advanced NSCLC: a meta-analysis from 30 randomized controlled clinical trials. *PLoS One* 2013;8(4):e62038.
8. **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 of Systematic Reviews* [online]. 2013(8):Cd009256. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009256.pub2/abstract>.
9. **Ellis PM, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, Ung YC, Group LDS.** Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa), Erlotinib (Tarceva), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2014. [Zugriff: 20.04.2017]. (Evidence-Based Series; Band 7-9, Vers. 2). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34353>.
10. **Ellis PM, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, Ung YC.** Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol* 2015;22(3):e183-215.

11. **Ellis PM, Vella ET, Ung YT, and the Lung Cancer Disease Site Group.** Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 11.2016. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2016. [Zugriff: 20.04.2017]. (Evidence-Based Series; Band 7-10, Vers. 3). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077>.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use, Teil A, Ziffer III: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie, Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers vom 17. Juli 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 20.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2035/2014-07-17_AM-RL-VI_Carboplatin-haltige%20AM_BAnz.pdf.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) vom 16.06.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 20.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2621/2016-06-16_AM-RI-XII_Crizotinib_nAWG_D-205.pdf.
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib vom 15.09.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2700/>.
15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib vom 5. November 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 20.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2375/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163.pdf.
16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 16.03.2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2879/>.
17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Necitumumab vom 15.09.2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 20.04.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/227/>.
18. **Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, et al.** First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(5):Cd010383. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010383.pub2/abstract>.

19. **Guetz GD, Landre T, Uzzan B, Chouahnia K, Nicolas P, Morere JF.** Is There a Survival Benefit of First-Line Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine-Kinase Inhibitor Monotherapy Versus Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer?: A Meta-Analysis. *Target Oncol* 2016;11(1):41-47.
20. **Haspinger ER, Agustoni F, Torri V, Gelsomino F, Platania M, Zilembo N, et al.** Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94(2):213-227.
21. **Hong S, Tan M, Wang S, Luo S, Chen Y, Zhang L.** Efficacy and safety of angiogenesis inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(5):909-921.
22. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-17 [online]. (IQWiG-Berichte Nr. 318). Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 20.04.2017]. (IQWiG-Berichte). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
23. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-59 [online]. 30.05.2016. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 20.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 378). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-59_Crizotinib-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
24. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Crizotinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-59 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 20.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 472). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1711/Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib-2016-10-01-D-261.pdf.
25. **Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q.** Paclitaxel plus platinum or gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results from 6 randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2013;18(6):1005-1013.
26. **Lee JK, Hahn S, Kim DW, Suh KJ, Keam B, Kim TM, et al.** Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA* 2014;311(14):1430-1437.
27. **Li M, Zhang Q, Fu P, Li P, Peng A, Zhang G, et al.** Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2012;7(5):e37229.
28. **Liang W, Wu X, Fang W, Zhao Y, Yang Y, Hu Z, et al.** Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *PLoS One* 2014;9(2):e85245.
29. **Luo L, Hu Q, Jiang JX, Yang X, Dinglin XX, Lin X, et al.** Comparing single-agent with doublet chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung

- cancer with performance status 2: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol* 2015;11(3):253-261.
30. **Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker Jr. S, Brahmer JR, et al.** Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015;33(30):3488-3515.
 31. **Mörth C, Valachis A.** Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies. *Lung Cancer* 2014;84(3):209-214.
 32. **National Comprehensive Cancer Network.** Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Version 5.2017 — March 16, 2017. Fort Washington (USA): NCCN; 2017. [Zugriff: 20.04.2017]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
 33. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2014. [Zugriff: 20.04.2017]. (NICE technology appraisal guidance Band 310). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta310>
 34. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer [online]. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 20.04.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 258). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta258>.
 35. **Normando SR, Cruz FM, Del Giglio A.** Cumulative meta-analysis of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors as first-line therapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 2015;26(9):995-1003.
 36. **OuYang PY, Su Z, Mao YP, Deng W, Xie FY.** Combination of EGFR-TKIs and chemotherapy as first-line therapy for advanced NSCLC: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(11):e79000.
 37. **Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Barni S.** Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Clin Lung Cancer* 2012;13(2):107-114.
 38. **Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R.** A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax* 2015;70(4):359-367.
 39. **Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Lin F, Yao Y.** Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung* 2012;190(5):477-485.
 40. **Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al.** Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e314S-e340S.

41. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of lung cancer. A national clinical guideline [online]. 02.2014. Edinburgh (GBR): SIGN; 2014. [Zugriff: 20.04.2017]. (SIGN publication; Band 137). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf>.
42. **Sheng J, Yang Y, Ma Y, Yang B, Zhang Y, Kang S, et al.** The efficacy of combining antiangiogenic agents with chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer who failed first-line chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(6):e0127306.
43. **Sheng J, Yang YP, Yang BJ, Zhao YY, Ma YX, Hong SD, et al.** Efficacy of Addition of Antiangiogenic Agents to Taxanes-Containing Chemotherapy in Advanced Nonsmall-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis and Systemic Review. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(31):e1282.
44. **Sheng Z, Zhang Y.** EGFR-TKIs combined with chemotherapy versus EGFR-TKIs single agent as first-line treatment for molecularly selected patients with non-small cell lung cancer. *Med Oncol* 2015;32(1):420.
45. **Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, Sequist LV, Ireland B, et al.** Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e341S-e368S.
46. **Soria JC, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al.** Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013;24(1):20-30.
47. **Sun L, Ma JT, Zhang SL, Zou HW, Han CB.** Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Med Oncol* 2015;32(2):473.
48. **Wang F, Wang LD, Li B, Sheng ZX.** Gefitinib compared with systemic chemotherapy as first-line treatment for chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(6):396-401.
49. **Wauters I, Robays J, Verleye L, Holdt Henningsen K, Hulstaert F, Berghmans T, et al.** Non-small cell and small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up [online]. Brüssel (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre; 2013. [Zugriff: 20.04.2017]. (KCE Report; Band 206). URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_206_lung_cancer.pdf.
50. **Xiao HQ, Tian RH, Zhang ZH, Du KQ, Ni YM.** Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016;9:1471-1476.
51. **Xu CA, Chang ZY, Wang XJ, Qi HY.** Doublets versus single-agent therapy as first-line therapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer? A systematic review of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2013;67(11):1118-1127.

52. **Yan H, Li H, Li Q, Zhao P, Wang W, Cao B.** The Efficacy of Synchronous Combination of Chemotherapy and EGFR TKIs for the First-Line Treatment of NSCLC: A Systematic Analysis. *PLoS One* 2015;10(8):e0135829.
53. **Yu Y, Xu X, Du Z, Shi M.** Non-platinum regimens of gemcitabine plus docetaxel versus platinum-based regimens in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis on 9 randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69(5):1265-1275.
54. **Zhang L, Cao F, Wang Y, Wang S, Zhong D.** Antiangiogenic agents combined with chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: overall and histology subgroup-specific meta-analysis. *Oncol Res Treat* 2014;37(12):710-718.
55. **Zhang TT, Wang RM, Yang Z, Chen GB.** Dual inhibiting EGFR and VEGF pathways versus EGFR-TKIs alone in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Transl Oncol* 2016;18(6):576-581.
56. **Zhou H, Zeng C, Wang LY, Xie H, Zhou J, Diao P, et al.** Chemotherapy with or without gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 6,844 patients. *Chin Med J (Engl)* 2013;126(17):3348-3355.
57. **Zhou JG, Tian X, Wang X, Tian JH, Wang Y, Wang F, et al.** Treatment on advanced NSCLC: platinum-based chemotherapy plus erlotinib or platinum-based chemotherapy alone? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Med Oncol* 2015;32(2):471.

Anlage

Studiencharakteristika der Primärstudien in *Petrelli et al., 2012*

Table 1 Characteristics of the 11 Randomized Trials Included in the Metanalysis										
Study author-year (ref.)	Trial N° enrolled pts PS 0-1/ median age	ADK Histology (%)	Treatment arms	Crossover to TKI (%)	EGFR mut screened pts	tot. EGFR mut. pts exp + control arms N° (%)	% EGFR mut. 19-21	Response rate % exp/control RR (p)	PFS mo (exp/control) HR (p)	OS mo (exp/control) HR (p)
Mok TS-2009 (19) Yang CH-2010 (28)	IPASS 1217 90%/57	96,3%	A: Gefitinib 250 mg/day B: CBDCA AUC 5-6+Paclitaxel 200 mg/m ² BSA	39,5%	437	261 (59,7%)	96,1%	71,2%/47,3% RR 1.51 (p<0.001)	9,5/6,3 HR 0.48 (p<0.001)	mo N.A. HR 1.002 (p=0.990)
Maemondo M-2010 (22)	228 98,7%/63	93,4%	A: Gefitinib 250 mg/day B: CBDCA AUC 6 +Paclitaxel 200 mg/m ² BSA	94,6%	228 (all enrolled pts)	228 (100%)	93,8%	73,7%/30,7% RR 2.4 (p<0.001)	10,8/5,4 HR 0.3 (p<0.001)	30,5/23,6 HR N.A. (p=0.31)
Douillard JY-2010 (23)	INTEREST 1466 88,4%/60,5	56,6%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Docetaxel 75 mg/m ² BSA (2 nd line)	37%	297	44 (15%)	86%	42,1%/21,1% RR 2 (p=0.04)	7/4,1 HR 0.16 (p=0.001)	14,2/16,6 HR 0,83 (p=0,59)
Mitsudomi T-2010 (24)	WJTOC3405 172 100%/64	83,5%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Docetaxel 60 mg/m ² BSA- CDDP 80 mg/m ² BSA	59,3%	172 (all enrolled pts)	172 (100%)	100%	62,1%/32,2% RR 1.93 (n=117 with measurable disease) (p<0.0001)	9,2/6,3 HR 0.489 (p<0.0001)	N.A.
Cappuzzo F-2010 (25)	SATURN 889 100%/60	45,3%	A: Erlotinib 150 mg/day B: Placebo	67%	518	58 (11,1%)	84,4%	N.A.	mo N.A. HR 0.10 (p<0.0001)	mo N.A. HR 0.83 (p=0.6810)
Tsao MS-2005 (26)	BR.21 731 66%/61	50%	A: Erlotinib 150 mg/day B: Placebo	7,4%	177	40 (22,6%)	80%	N.A.	N.A.	mo N.A. HR 0.77 (p=0.54)
Bell DW-2005 (27)	INTACT 1 INTACT 2 2130 90%/60,6	52,3%	A: CDDP 80 mg/m ² BSA + GEM 1250 mg/m ² BSA +/- Gefitinib 250 mg/day B: CBDCA AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m ² BSA +/- Gefitinib 500 mg/day	N.A.	312	32 (10%)	87,5%	72%/40% RR 1,81 (p=0,3)	6,7/4,5 HR 0.4 (p=N.A.)	mo N.A. HR 1.77 (p=N.A.)
Zhou C-2010 (29)	OPTIMAL 165 N.A./N.A.	87%	A: CBDCA AUC 5-GEM 1000 mg/m ² BSA B: Erlotinib 150 mg/day	N.A.	165 (all enrolled pts)	165 (100%)	91%	83%/36% RR 2.3 (p 0,0000)	13,1/4,6 HR 0.16 (p < 0.0001)	N.A.
Kris MG-2009 (31)	ISEL 1692 66,5%/61,8	45%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Placebo (pretreated)	3%	215	26 (12%)	82%	37,5%/0% RR N.A.	10,8/3,8 HR N.A.	N.A.
Maruyama R-2008 (46) Kris MG-2009 (31)	V 15-32 490 95,7%/56% <64y	77,7%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Docetaxel 60 mg/m ² BSA (2 nd line)	53%	57	31 (54,4%)	96%	66,7%/45,4% RR N.A.	7,5/9,0 HR N.A.	N.A.
Eberhard DA-2005 (33)	TRIBUTE 1079 99,9%/62,6	61%	A: CBDCA AUC 6 +Paclitaxel 200 mg/m ² BSA + Erlotinib 150 mg/day B: CBDCA AUC 6 +Paclitaxel 200 mg/m ² BSA + Placebo	N.A.	228	29 (12,7%)	86,2%	53%/21% RR 2.5 (p=0,13)	N.A.	mo N.A. HR N.A. (p=0.96)
Rosell R (45)	EURTAC 174/ 86%/ 66	N.A.	A: erlotinib 150 mg/day B: cisplatinum-based doublets	N.A.	1,227	174 (14,1%)	100%	58%/15% RR 3.89 (p=N.A.)	5,2/9,7 HR 0.37 (p<0.0001)	NA for updated analysis

Ref.: reference; n°=number; Pts=patients; PS=performance status; ADK=adenocarcinoma; TKIs=tyrosine kinase inhibitors; EGFR=epidermal growth factor receptor; mut=mutated; RR= risk ratio; PFS=progression free survival; OS=overall survival; mo=months; N.A.=data not available; CBDCA=carboplatin; CDDP=cisplatin; GEM=gemcitabine.

Brown T, et al. 2013 [5].

TABLE 8 Quality assessment

Reference ID	Randomisation			Baseline comparability		Eligibility criteria specified ^a	Co-interventions identified ^b	Blinding				Withdrawals		ITT	Other outcomes
	Truly random	Allocation concealment	Number stated	Presented	Achieved ^a			Assessors	Administration	Participants	Procedure assessed	> 80% in final analysis	Reasons stated		
Jeremic 2001 ⁴³	NS	NS	✓	✓X	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	X	X
Komaki 2002 ⁴⁰	NS	✓	✓	✓	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	X	X
Schild 2002 ⁴²	NS	NS	✓	✓	✓	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	X	X
Vokes 2002 ⁴⁷	NS	✓	✓	✓	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	X	X
Zatloukal 2004 ⁵¹	NS	X	✓	✓	✓	✓	NS	X	X	X	NA	✓	✓	✓	X
Belani 2005 ⁵²	NS	NS	✓	✓	✓X	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	X	X
Fournel 2005 ⁴⁹	NS	✓	✓	✓X	✓X	✓	NS	X	X	X	NA	✓	✓	X	X
Reinfuss 2005 ⁴⁶	✓	NS	✓	✓	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	X	X
Dasgupta 2006 ⁴⁸	NS	NS	✓	✓	NS	✓	✓X	NS	NS	NS	NS	✓	NA	X ^c	X
Gouda 2006 ⁴⁹	NS	NS	✓	✓	✓	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	NA	✓	X

Reference ID	Randomisation			Baseline comparability		Eligibility criteria specified ^a	Co-interventions identified ^b	Blinding				Withdrawals		ITT	Other outcomes
	Truly random	Allocation concealment	Number stated	Presented	Achieved ^a			Assessors	Administration	Participants	Procedure assessed	> 80% in final analysis	Reasons stated		
Belderbos 2007 ⁵⁴	NS	NS	✓	✓	✓X	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✓	✓
Vokes 2007 ⁴⁸	NS	✓	✓	✓X	✓X	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✓	X
Liu 2008 ⁵³	NS	NS	✓	✓	✓X	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	X	X
Socinski 2008 ⁵⁵	NS	NS	✓	✓	✓X	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	X	X
Berghmans 2009 ⁴⁵	✓	✓	✓	✓	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	X	X
Crvenkova 2009 ⁵⁷	NS	NS	✓	✓X	✓	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	X	NS	X
Nyman 2009 ⁵⁸	NS	NS	✓	✓	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	X	X	✓
Zhu 2009 ⁶⁰	NS	NS	NS	✓X	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NA	NS	X
Movsas 2010 ⁶¹	NS	NS	✓	✓	NS	✓	NS	NS	NS	NS	NS	✓	✓	✓	X

✓, item adequately addressed; X, item not adequately addressed; ✓X, item partially addressed; NA, not applicable; NS, not stated.

a When no p-values are reported the trial was assessed as NS.

b This is second-line CTX and/or palliative RT.

c Although trial intended to exclude non-completers from analysis all patients completed treatment.

Table 3-2. Modifications to ASCO’s recommendations (Ellis PM, et al. 2016 [11]).

Clinical questions	ASCO recommendations	Modifications	Modification rationale	Implementation considerations
<p>A2: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with non-SCC (NSCC), negative or unknown <i>EGFR</i>-sensitizing mutation and <i>ALK</i> gene rearrangement status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?</p>	<p>Recommendation A2 For patients who have the characteristics described in Clinical Question A2 and who have non-squamous histology, the following options are acceptable:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin-based combinations <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin plus docetaxel • Cisplatin plus paclitaxel • Cisplatin plus pemetrexed • Cisplatin plus vinorelbine • Carboplatin-based combinations <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin plus albumin-bound (nab)-paclitaxel • Carboplatin plus 	<p>Add another option: Cisplatin or carboplatin in combination with gemcitabine</p>	<p>The evidence for platinum-based chemotherapy plus gemcitabine that was included in ASCO’s review was conflicting [1]. Scagliotti et al. [6] found inferior efficacy with cisplatin plus gemcitabine compared with cisplatin plus pemetrexed for patients with NSCC and Gronberg et al. [7] found no difference in efficacy</p>	<p>Nonplatinum doublets will be a funding gap for Ontario.</p>
<p>Quellen: 1. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. <i>J Clin Oncol.</i> 2015. 6. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2008;26(21):3543-51. 7. Gronberg BH, Bremnes RM, Flotten O, Amundsen T, Brunsvig PF, Hjelde HH, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2009;27(19):3217-24.</p>				

Clinical questions	ASCO recommendations	Modifications	Modification rationale	Implementation considerations
<p>A2.a: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with negative or unknown <i>EGFR/ALK</i> status, NSCC, and no contraindications to bevacizumab?</p>	<p>Recommendation A2.a.1 For patients receiving carboplatin plus paclitaxel, the Update Committee recommends the addition of bevacizumab 15 mg/kg once every 3 weeks, except for patients with SCC histologic type, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, Eastern Cooperative Oncology Group PS > 1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression.</p>	<p>Reword: For patients receiving carboplatin plus paclitaxel, the addition of bevacizumab 15 mg/kg once every 3 weeks is recommended, except for patients with SCC histologic type, clinically significant hemoptysis, a <i>known bleeding disorder</i>, inadequate organ function, Eastern Cooperative Oncology Group PS > 1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. <i>Caution should be exercised in patients with brain metastases.</i> Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression. <i>An alternative treatment strategy for patients who are eligible for carboplatin, paclitaxel and bevacizumab would include cisplatin or carboplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed.</i></p> <p>Qualifying statement: An alternative treatment strategy for patients who are eligible for carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab would include cisplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed.</p>	<p>The addition of any known bleeding disorder as a contraindication was added since patients with hemorrhagic disorders were excluded [8]. Furthermore, low-quality data from one study suggested that bevacizumab may be effective in patients with brain metastases [9]; therefore, caution was recommended when prescribing bevacizumab to patients with brain metastases.</p> <p>A more recent trial published after the search cut-off date of the ASCO review, found that carboplatin plus paclitaxel and bevacizumab and maintenance bevacizumab compared with carboplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed had similar PFS and grade IV toxicity [10].</p>	<p>There is no funding for bevacizumab in Ontario.</p>

Clinical questions	ASCO recommendations	Modifications	Modification rationale	Implementation considerations
<p>Quellen: 8. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2006;355(24):2542-50. 9. De Braganca KC, Janjigian YY, Azzoli CG, Kris MG, Pietanza MC, Nolan CP, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in active brain metastases from non-small cell lung cancer. <i>J Neurooncol.</i> 2010;100(3):443-7. 10. Zinner RG, Obasaju CK, Spigel DR, Weaver RW, Beck JT, Waterhouse DM, et al. PRONOUNCE: randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. <i>J Thorac Oncol.</i> 2015;10(1):134-42.</p>				

Abbreviations: ASCO, American Society of Clinical Oncology; CI, confidence interval; EGFR, epidermal growth factor receptor; NSCC, non-squamous cell carcinoma; NSCLC, non-small cell lung cancer; PEBC, Program in Evidence-Based Care; PFS, progression-free survival; PS, performance status; SCC, squamous cell carcinoma; TKI, tyrosine kinase inhibitors