

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2013-11-15 D-082 – Afatinib

Stand: August 2013

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

Afatinib zur Behandlung des EGFR-Mutation-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"</i>
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none"> • Operative Resektion (bei primärer/sekundärer Operabilität) • Strahlentherapie (einschließlich Protonentherapie)
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	<ul style="list-style-type: none"> • noch keine Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V im Anwendungsgebiet NSCLC vorhanden • Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 9: Off-Label-Use vom 21. November 2006: Off-Label-Indikationserweiterung für Carboplatin zur Kombinationstherapie des NSCLC • Beschluss des G-BA über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem NSCLC der UICC Stadien I-III vom 21. Oktober 2010: Aussetzung der Beschlussfassung im Rahmen der Methodenbewertung bis zum 31. Dezember 2015. • Abschlussbericht Protonentherapie beim NSCLC, Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung), 13. Januar 2011
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	<i>nicht angezeigt</i>
• [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	<i>nicht angezeigt</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) Quellen: AMIS-Datenbank, Lauer-Taxe, Leitlinien, EMA, www.cellpharm.de
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Afatinib	Anwendungsgebiet laut Zulassung: Giotrif® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.
Ifosfamid L01AA06 (Holoxan®)	Mono- oder Kombinationschemotherapie des inoperablen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. (11-2008)
Pemetrexed L01BA04 (Alimta®)	<i>Nicht zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit überwiegender plattenepithelialer Histologie</i> Kombination mit Cisplatin: - First-line Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Monotherapie: - Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. - Zweitlinientherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. (11-2012)
Gemcitabin L01BC05 (generisch)	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden. (FI Bendacitabin®, 09-2011)
Vindesin L01CA03 (Eldesine®)	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV). (07-2010)
Vinorelbin L01CA04 (generisch)	i.v.: 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. (FI Navelbine®, 02-2012) oral: Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4). (FI Navelbine®, 03-2012)
Etoposid L01CB01 (generisch)	Kombinationstherapie folgender Malignome: - Kleinzelliges Bronchialkarzinom, - Palliative Therapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index >80%). (FI Riboposid®, 01-2012)
Paclitaxel L01CD01 (generisch)	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. (FI Paclit®, 09-2012)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) Quellen: AMIS-Datenbank, Lauer-Taxe, Leitlinien, EMA, www.cellpharm.de
Docetaxel L01CD02 (generisch)	Zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie. In Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie. (FI Taxotere® 160, 07-2012)
Mitomycin L01DC03 (generisch)	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...]. (FI Mitomycin medac, 07-2012)
Cisplatin L01XA01 (generisch)	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (in Kombination mit Paclitaxel, Gemcitabin, Vinorelbin, Etoposid, Mitomycin+Ifosfamid, Radio-Chemotherapie). (Cisplatin medac, 02-2011)
Carboplatin L01XA02 (generisch)	Off-Label-Indikation: Zur palliativen Therapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCL) bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen (z.B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) im Rahmen einer Kombinationstherapie. Für die Kombinationstherapie des NSCLC zugelassene Wirkstoffe: Cisplatin, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin. (G-BA-Beschluss vom 21.11.2006, AM-RL Anlage VI)
Bevacizumab L01XC07 (Avastin®)	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer Platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet. (10-2012)
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. (04-2012)
Erlotinib L01XE03 (Tarceva®)	Zur First-Line-Behandlung bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Auch als Monotherapie zur Erhaltungsbehandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, deren Krankheitszustand nach 4 Behandlungszyklen einer platinbasierten First-Line-Standardchemotherapie unverändert ist. Zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-ICH (Immunohistochemie)-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden. (06-2012)
Crizotinib L01XE16 (Xalkori®)	Xalkori® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). (SPC 24-11-2012)

Synoptischen Evidenzübersicht zur Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Inhalt

Indikation für die Recherche:	4
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	4
Systematische Recherche:	4
Literatur:	36
Anhang:	39

Indikation für die Recherche:

Geplante Zulassung: Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), das eine oder mehrere Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) aufweist.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

siehe Übersicht "Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Update-Literaturrecherche zum Anwendungsgebiet NSCLC nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation NSCLC (s.o.) durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf das Jahr 2012 eingeschränkt und die Recherche am 21.11.2012 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, ÄZQ, GIN, NGC, TRIP, Onkopedia.de (DGHO) sowie NICE und NHSC. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen.

Die Recherche ergab 233 neue Quellen (Erstrecherche 266, Gesamt 499), die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 135 Quellen eingeschlossen. Insgesamt wurden 37 Quellen in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

Leitlinien	
<p>AWMF (2010): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten im Stadium IIIB/IV in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) sollte eine <u>Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie</u> zur Verbesserung der Überlebenszeit, der Krankheitskontrolle und der Lebensqualität durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A). • Bei relevanter Komorbidität (Herzinsuffizienz; Niereninsuffizienz) kann <u>Carboplatin statt Cisplatin</u> eingesetzt werden. Alternativ kann dann auch eine platinfreie Kombination mit Drittgenerationszytostatika eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B). • In der Erstlinienchemotherapie sollten 4 (-6) Zyklen gegeben werden. Es gibt derzeit keine Daten, die im Hinblick auf die Überlebenszeit in der Erstlinienbehandlung eine Erhaltungstherapie unterstützen (Empfehlungsgrad B). • Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2) bzw. mit Kontraindikationen gegen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie im Stadium IIIB/IV können eine Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum (z. B. <u>Vinorelbin, Gemcitabin</u>) erhalten (Empfehlungsgrad A).

	<ul style="list-style-type: none"> • Bei selektionierten Patienten im Stadium IIIB/IV mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) kann daher – unter Berücksichtigung der Kontraindikationen – Bevacizumab in der Erstlinienbehandlung zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B). <p>Systemtherapie (Zweitlinie und weitere) Empfehlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie wird die Durchführung einer Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten empfohlen (Empfehlungsgrad A). Trotz niedriger Ansprechraten kann eine Verlängerung des Überlebens und eine Verbesserung tumorbedingter Symptome erreicht werden. <u>In Phase-III-Studien sind mit entsprechender Evidenz geprüft: Docetaxel, Pemetrexed, Topotecan, Vinflunin, Gefitinib und Erlotinib. Zugelassen für die Behandlung sind allerdings nur: Docetaxel, Pemetrexed (Nicht-Plattenepithelkarzinome) und Erlotinib.</u> • Gefitinib ist bei aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors (insbesondere del. 19; exon 21 L858R) <u>in allen Therapielinien</u>, auch in der Zweitlinientherapie, zur Behandlung zugelassen (Empfehlungsgrad B). In der zulassungsrelevanten Studie erfolgte die Analyse des Mutationsstatus bei Patienten mit einem Adenokarzinom und minimalem Nikotinkonsum (94% Nieraucher). • Bei Patienten, die nach einer Zweitlinientherapie progredient sind, kann eine Drittlinientherapie durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B). • Bei Patienten mit längerfristigem Krankheitsverlauf kann bei entsprechender klinischer Situation und akzeptablem Risikoprofil zur Symptomenkontrolle eine weitere Antitumorthherapie auch nach der Drittlinienbehandlung eingesetzt werden (Empfehlungsgrad D).
<p>Felip et al. 2011: Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy. 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010.</p>	<p><u>First-line therapy in metastatic non-small-cell lung cancer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • First-line chemotherapy should be offered to patients with metastatic NSCLC and PS 0-2. (LoE: I /SoE: A). • The administration of first-line chemotherapy should be offered at diagnosis to asymptomatic patients with metastatic NSCLC. (LoE: III /SoE: C). • Platinum-based chemotherapy is preferred to non-platinum-based chemotherapy in eligible patients with metastatic NSCLC. (LoE: I /SoE: A). • <u>Cisplatin</u> should be used in fit patients with PS 0-1 who have adequate organ function. (LoE: I /SoE: B). • In PS 2 patients either single-agent chemotherapy or platinum-based combinations are valid options. (LoE: I /SoE: B). • There is <u>no standard platinum-based doublet</u> for metastatic NSCLC. In a preplanned subgroup analysis cisplatin/pemetrexed was shown to be superior in nonsquamous histology and inferior in squamous histology as compared with cisplatin/gemcitabine, but without comparison with other doublets. (LoE: I /SoE: A). • Switch <u>maintenance treatment</u> with <u>erlotinib or pemetrexed</u> following

	<p>completion of first-line chemotherapy is an option. Decision factors for the use of switch maintenance include histology, type and response to first-line chemotherapy, residual toxicity, patient's symptoms and preference. <u>Any patient whose tumour harbors an EGFR activating mutation should receive an EGFR TKI as maintenance, if not yet received as first-line.</u> (LoE: I /SoE: B).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Bevacizumab</u> combined with platinum-based chemotherapy is a treatment option in eligible patients with nonsquamous NSCLC, in particular when carboplatin/paclitaxel combination is the chemotherapy backbone. (LoE: I /SoE: B). • <u>Cetuximab</u> added to platinum-based chemotherapy can be considered a treatment option for <u>patients with EGFR IHC-positive metastatic NSCLC</u>, in particular when cisplatin/vinorelbine is the chemotherapy backbone. (LoE: I /SoE: B). • <u>An EGFR TKI is the preferred first-line treatment in patients whose tumour harbors EGFR mutation.</u> (LoE: I /SoE: A). <p><u>Second-and third-line therapy in non-small-cell lung cancer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Which patients should receive second or third-line therapy?:</u> Second or third-line therapy should be offered to patients with good PS who present with signs of disease progression (radiological and/or clinical) after first or second-line therapy. (LoE: I /SoE: A). • <u>What kind of treatment should be offered in second-line? What kind of treatment should be offered in third-line?:</u> In second-line, <u>chemotherapy or an EGFR TKI</u> can be offered to patients. <u>In third-line, an EGFR TKI may be considered when patients have not received EGFR TKIs previously.</u> Patients in good general condition in third or consequent lines should be entered in clinical studies (LoE: II / SoE: B). • <u>Is second-line therapy indicated in patients with progressive disease during first-line chemotherapy?:</u> <u>Docetaxel, Erlotinib, Genfitinib</u> (harboring an EGFR mutation), or <u>Pemetrexed</u> is considered acceptable as second-line therapy for patients with NSCLC and good PS who progressed during first-line therapy (LoE: I / SoE: B). • <u>Are there any selection criteria for the choice of treatment in second- or third-line NSCLC with regard to histology?:</u> For nonsquamous tumors, data support the use of <u>Pemetrexed or EGFR TKIs</u> (LoE: II / SoE: B). For squamous tumors, data support the use of <u>Docetaxel or EGFR TKIs</u> (LoE: II / SoE: B). • <u>Are there any selection criteria for the choice of treatment in second- or third-line NSCLC with regard to EGFR mutation status?:</u> In the presence of EGFR sensitizing mutations, the use of an EGFR TKI is recommended if not received previously. (LoE: II / SoE: B). Second- or third-line therapy with an EGFR TKI might be considered even in patients with PS 3-4 harboring an activating EGFR mutation (LoE: IV / SoE: C).
<p>NHMRC 2004: Clinical practice Guidelines for the Prevention,</p>	<p>Appropriate chemotherapy for treating advanced NSCLC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Combination chemotherapy is preferable to single agent therapy in patients with advanced NSCLC. (LoE I, 1 Literaturstelle)

<p>Diagnosis and Management of Lung Cancer.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • For patients where combination chemotherapy is contraindicated, single agent therapy with one of the 'new' agents (either a <u>taxane</u>, <u>gemcitabine</u> or <u>vinorelbine</u>) is appropriate. (LoE II, 2 Literaturstellen). <p>The role of second-line chemotherapy and other agents in advanced non-small cell lung cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The aim of treatment of advanced NSCLC is palliative. • In selected good performance status patients, secondline chemotherapy with <u>docetaxel may be considered</u> (LoE: II).
<p>NICE 2011: The diagnosis and treatment of lung cancer (update).</p>	<p>Combination treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Offer a cisplatin-based combination chemotherapy regimen for adjuvant chemotherapy. [Neue Empfehlung aus 2011] <p>Chemotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapy should be offered to patients with stage III or IV NSCLC and good performance status (WHO 0, 1 or a Karnofsky score of 80–100), to improve survival, disease control and quality of life. • Chemotherapy for advanced NSCLC should be a combination of a single third generation drug (<u>docetaxel</u>, <u>gemcitabine</u>, <u>paclitaxel</u> or <u>vinorelbine</u>) <u>plus a platinum drug</u>. Either <u>carboplatin</u> or <u>cisplatin</u> may be administered, taking account of their toxicities, efficacy and convenience. • Patients who are unable to tolerate a platinum combination may be offered <u>single-agent chemotherapy with a third-generation drug</u>. • <u>Docetaxel monotherapy should be considered if second-line treatment is appropriate</u> for patients with locally advanced or metastatic NSCLC in whom relapse has occurred after previous chemotherapy.
<p>Azzoli et al. 2010: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer.</p> <p><i>Siehe auch: Pfister et al. 2003: American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non–Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003</i></p>	<p>Second-Line Chemotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate PS</u> when the disease has progressed during or <u>after first-line, platinum-based</u> therapy. <p>-----</p> <p>Chemotherapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapy is appropriate for selected patients with stage IV NSCLC. • Chemotherapy given to NSCLC patients should be a <u>platinum-based combination regimen</u>. Stage IV NSCLC: First-line chemotherapy given to patients with advanced NSCLC should be a <u>two-drug combination regimen</u>. Non–platinum-containing chemotherapy regimens may be used as alternatives to platinum-based regimens in the first line. <p>Second-line therapy</p>

<p>Siehe auch: Azzoli et al. 2011: 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Docetaxel</u> is recommended as second-line therapy for patients with locally advanced or metastatic NSCLC with adequate performance status who have progressed on first-line, platinum–based therapy. • <u>Gefitinib</u> is recommended for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non–small-cell lung cancer <u>after failure of both platinum-based and docetaxel chemotherapies.</u> <p>-----</p> <ul style="list-style-type: none"> • In unselected patients, <u>erlotinib or gefitinib</u> should not be used in <u>combination with cytotoxic chemotherapy as first-line therapy</u>; in unselected patients, evidence is insufficient to recommend single-agent erlotinib or gefitinib as first-line therapy; <u>first-line use of gefitinib may be recommended for patients with activating EGFR mutations</u>; if EGFR mutation status is negative or unknown, cytotoxic chemotherapy is preferred. • On basis of results of one large phase III RCT, clinicians may consider addition of <u>cetuximab to cisplatin/vinorelbine in first-line therapy in patients with EGFR-positive tumor as measured by immunohistochemistry</u>; cetuximab may be continued as tolerated until disease progression.
<p>IKNL 2011: Niet-kleincellig longcarcinoom Landelijke richtlijn, Versie: 2.0</p>	<p><u>Allgemeine Hinweise aus der Leitlinie zu EGFR-Mutationen:</u> <i>Welche molekularen Techniken sind wichtig bei der Behandlungswahl?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • EGFR-Mutationen sind prädiktive Biomarker der Wahl, bei einer Behandlungsempfehlung mit EGFR-TKI. <p><i>Bei welchen histologischen Subtypen muss eine EGFR-Mutations-Analyse vorgenommen werden?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Durchführung einer EGFR-Mutations-Analyse sollte mindestens bei Adenokarzinomen und NSCLC-NOS Patienten, die nicht für eine kurative Therapie in Frage kommen, erfolgen. <p>Behandlung mit EGFR-TKI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit einem Stadium IV NSCLC soll eine Behandlung mit EGFR-TKI's nicht gleichzeitig mit einer Chemotherapie kombiniert werden. • Patienten mit einer aktivierten EGFR-Mutation werden vorrangig mit einem EGFR-TKI als initiale Behandlung therapiert. Wenn eine EGFR-Mutation erst zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wird, soll die Behandlung mit einem EGFR-TKI in der Zweit- oder einer späteren Linie erfolgen. <p>Schlussfolgerung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die zusätzliche Behandlung mit einem EGFR-TKI bei einer Kombinations-Chemotherapie verbessert das Überleben nicht. (Niveau 1: A1 Giaccone 2004; A1 Herbst 2004, 2005; A1 Gatzemeier 2007). • Bei Patienten mit einem Stadium IV NSCLC und einer aktivierten EGFR-Mutation führt eine Behandlung mit EGFR-TKIs gegenüber einer Chemotherapeutischen Behandlung, ungeachtet der Vorbehandlung, zu besseren therapeutischen Ergebnissen. (Niveau 1: A1 Linardou 2008, 2009; Costa 2007; A1 Coate 2009; A2 Mok

2009; B Costa 2007; Morita 2009).

- Eine Erstlinienbehandlung mit einem EGFR-TKI bei NSCLC-Patienten und einer aktivierten EGFR-Mutation führt zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie. (Niveau 2: A2 Mok 2009, A2 Mitsudomi 2010, A2 Inoue 2009).

Adjuvante Chemotherapie bei Stadium IA-IIIa NSCLC

- Patienten mit einem postoperativen NSCLC Stadium und einem guten Allgemeinzustand (PS: 0-1) sollen eine adjuvante Behandlung mit einer Cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie bekommen.

Chemoradiotherapie bei lokal fortgeschrittenem NSCLC

- Patienten mit einem Stadium III NSCLC und einem PS von 0 /1 müssen mit einer begleitenden Chemoradiotherapie behandelt werden.

Systemische Behandlung Stadium IV NSCLC

- **Chemotherapie bei asymptomatischen Patienten:** Bei Patienten mit einem Stadium IV NSCLC und einem PS von 0-2 soll eine Behandlung mit einer Chemotherapie so schnell wie möglich nach der Diagnosestellung begonnen werden.
- **Platin oder nicht-platinbasierte Kombinationschemotherapie:** Wenn bei Patienten mit einem Stadium IV NSCLC keine Kontraindikationen gegenüber einer Platin-basierenden Kombinationschemotherapie besteht, sollte diese Therapie vorrangig gegeben werden.
- **Cisplatin- oder Carboplatin-basierende Kombinationstherapie:** Patienten mit einem nicht-Plattenepithelkarzinom sollen mit Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum behandelt werden. Bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom und einer bestehenden Kontraindikation gegenüber Cisplatin, kann alternativ Carboplatin gegeben werden.

Standardbehandlung Platin-basierte Kombination: Bei Patienten mit einem Stadium IV NSCLC sollen Platin-basierende Behandlungen mit dem am wenigsten toxischen und zugleich effektiven Zweitmittel kombiniert werden. Die Wahl wird durch den Patienten- und den tumorbezogenen Faktoren bestimmt.

Wahl der Chemotherapie abhängig von der Histologie:

- Bei Patienten mit einem Stadium IV NSCLC und einer bestehenden Indikation für eine systemische Behandlung, muss die Histologie des Tumors die Wahl der Chemotherapie mitbestimmen.
- Bei Patienten mit einem Stadium IV Plattenepithelkarzinom und einer bestehenden Indikation für eine systemische Behandlung, muss nicht mit Cisplatin und Pemetrexed behandelt werden.
- Patienten mit einem Stadium IV nicht-Plattenepithelkarzinom und einer bestehenden Indikation für eine systemische Therapie, werden vorrangig mit Cisplatin und einem Drittgenerationszytostatikum (Gemcitabin ausgeschlossen) behandelt. Es kann auch eine Behandlung mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab erwogen werden.

- Chemotherapie mit einem PS von 2: Patienten mit einem Stadium IV NSCLC, einer bestehenden Indikation für eine systemische Therapie und einem PS von 2, sollen mit einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie behandelt werden. Bei bestehen einer schwerwiegenden Kontraindikation gegenüber einer Behandlung mit Platin, kann die Behandlung mit einer Monochemotherapie erwogen werden.

Behandlung nach der Erstlinientherapie:

- Patienten mit einer aktivierten EGFR-Mutation sollen mit EGFR-TKIs als Erhaltungstherapie behandelt werden, wenn sie diese nicht vorab als Erstlinientherapie bekommen haben.

Zweitlinientherapie:

Empfehlungen:

- Patienten mit einem progressiven NSCLC (PS 0-2) sollte eine Zweitlinientherapie angeboten bekommen. Es liegt unzureichende Evidenz vor, um eine Chemotherapie vorrangig zu empfehlen.
- Bei Patienten mit einer zweiten oder dritten Progression und einem PS 3, kann eine Behandlung mit Erlotinib in Betracht gezogen werden.

Fazit:

- Docetaxel, Pemetrexed, Topotecan und EGFR-TKI's verbessern das Überleben von Patienten mit einer progressiven Erkrankung nach einer Platinbasierenden Chemotherapie. (*Evidenzquellen (Niveau 1): A2 Fossella 2000, A2 Hanna 2004, A2 Shepherd 2005, A2 Thatcher 2005, A2 Ramlou 2006, A2 Kim 2008, A1 Di Maio 2009, Di Maio 2010*).
- Eine Kombinationschemotherapie bei Patienten mit progressiver Erkrankung nach einer Platinbasierten Chemotherapie hat keinen Stellenwert. (*Evidenzquellen (Niveau 1): A1 Di Maio 2009*).
- Es existiert kein Standard-Monochemotherapieschema für Patienten mit einer progressiven Erkrankung nach einer Platinbasierten Chemotherapie außer Erlotinib für Patienten mit einem PS 3 und/oder in der Drittlinientherapie. (*Evidenzquellen (Niveau 1): A1 Di Maio 2009*).

Anmerkungen:

Die Wahl der Zweitlinienbehandlung wird bestimmt durch eine große Anzahl an Faktoren: a.) Patientenrelevante Faktoren (PS, residuale Toxizität der vorhergegangenen Chemotherapie, die Art der zugeführten Chemotherapie, dem Therapiefreien Intervall und die Bedeutsamkeit der Tumorkontrolle), b.) Tumorrelevante Charakteristiken (z.B. Histologie und **EGFR-Mutation**), c.) die zu erwartende Toxizität der Behandlung.

Choice of Chemotherapy:

For patients with stage IIIB/IV NSCLC and WHO performance status 0-1, the combination of best supportive care and chemotherapy, consisting of cisplatin or carboplatin plus a third generation cytostatic agent, improves survival (Level 1) and quality of life (Level 2).
Evidenz: Level 1-2 : Survival: The Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group 1995; Le Chevalier 1994, Wozniak 1999, Sandler

Siehe auch: IKNL
 2004: **Non-small cell lung cancer Nation-wide guideline, Version: 1.0**

	<p>2000, Gatzemeier 2000, Bonomi 2000, Giaccone 1998, Cardenal 1999, Kelly 2001, Schiller 2001, Scagliotti 2002, Rossel 2002 Quality of life: Georgoulas 2001403 , Kosmidis 2002404</p> <p>Second-line treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> For patients with stage IIIB/IV NSCLC and WHO performance status 0-1 with progression following first-line chemotherapy, <u>best supportive care is preferred; additionally, patients may be considered for second-line chemotherapy.</u> <p><i>Evidenz: For patients with stage IIIB/IV NSCLC and WHO performance status 0-1 with progression following platinum-containing chemotherapy, <u>single-agent docetaxel plus best supportive care</u> improves survival (Level 1) and quality of life (Level 3); treatment is considered cost-effective. (Level 1-3: Survival: Shepherd 2000409, Fossella 2000 /Quality of life: Shepherd 2000 /Cost-effectiveness: Leighl 2002).</i></p>
<p>Cheng 2011: Pemetrexed Monotherapy for the Maintenance Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with Non-Squamous Histology.</p>	<p>Target Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> Adult patients with locally advanced (stage IIIB) or metastatic (stage IV) NSCLC with non-squamous histology who have recently completed first-line platinum-based doublet induction chemotherapy. <p>Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Pemetrexed</u> switch maintenance is a reasonable treatment option after platinum-based doublet induction chemotherapy for a select population of patients with non-squamous stage IIIB or IV non-small cell lung cancer. Further research is required to identify patients that may derive benefit from switch maintenance pemetrexed versus those who may safely have a treatment interruption before beginning second-line pemetrexed chemotherapy (Basierend auf einer Phase III Studie → <u>Quelle: Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet. 2009 Oct 24;374(9699):1432-40).</u> There are select populations of patients with stage IIIB/IV NSCLC who need a more individualized treatment plan but in whom switch maintenance <u>pemetrexed may not be recommended</u>. This group includes those with epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutations-positive tumors. The use of genetic testing for EGFR-activating mutations and the subsequent use of EGFR inhibitors may select out patient populations for a more tailored treatment course.
<p>Noble et al. 2006: Second-line or Subsequent Systemic Therapy for Recurrent or Progressive Non-Small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline.</p>	<p>Target Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> These recommendations apply to adult patients with advanced or metastatic NSCLC that has recurred or progressed following prior systemic therapy. <p>Recommendations and Key Evidence:</p> <ul style="list-style-type: none"> Single-agent <u>docetaxel</u> (Taxotere®) at a dose of 75 mg/m² every three weeks is recommended as second-line therapy for patients with recurrent or progressive NSCLC and adequate performance status (0-2) (<i>Evidenz: Basierend auf zwei Phase III Studien</i>). Single-agent <u>pemetrexed</u> (Alimta®) at a dose of 500 mg/m² every three weeks is also an option for second-line therapy of recurrent or progressive disease, if available. This chemotherapy should be

	<p>administered with vitamin supplements: oral folic acid 350-1,000 mcg daily and intramuscular vitamin B12 1,000 mcg every nine weeks, beginning between one to two weeks before, and continuing until three weeks after chemotherapy (<i>Evidenz: Basierend auf einer Phase III Studie</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral <u>topotecan</u> at a dose of 2.3 mg/m² administered day 1-5 every three weeks is not recommended for second-line therapy of recurrent or progressive disease (<i>Evidenz: Basierend auf einer Phase III Studie</i>) • <u>Docetaxel</u> administered at a dose of 33.3-40 mg/m² (for six weeks on an eight-week cycle or for three weeks on a four-week cycle) may be considered in patients at <u>high risk of hematologic toxicity</u> or with a previous history of febrile neutropenia using the three-weekly docetaxel schedule (<i>Evidenz: Basierend auf 4 RCTs</i>) • <u>Combination chemotherapy</u> (docetaxel-based or other) is <u>not currently recommended</u> as second-line or subsequent therapy for recurrent or progressive disease (<i>Evidenz: Basierend auf kleinen Studien</i>) • <u>Erlotinib</u> at a dose of 150 mg/day is recommended as third-line therapy for patients with advanced recurrent or progressive NSCLC who maintain a good performance status <u>following previous platinum-based and docetaxel (or pemetrexed) chemotherapy</u>. Erlotinib is also an option for second-line therapy, particularly in patients who are not candidates for chemotherapy or for those with <u>progression after first-line docetaxel-platinum chemotherapy</u> (<i>Evidenz: Basierend auf einer Phase III Studie</i>) • <u>Gefitinib</u> at a dose of 250 mg/day <u>may be considered</u> for second-line and subsequent therapy only for selected symptomatic <u>patients who are not candidates for chemotherapy and for whom erlotinib is not available</u> (<i>Evidenz: Basierend auf einer Phase III Studie</i>)
<p>Feld et al. 2006: Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors, Gefitinib (Iressa[®]) and Erlotinib (Tarceva[®]), in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline.</p>	<p>Target Population: This practice guideline applies to adult patients with non-small cell lung cancer. The focus of the practice guideline is on treatment for recurrent or relapsed disease, although evidence for the effectiveness of first-line treatment is reviewed where available. Most of the initial use for these compounds will be as second- or third-line treatment.</p> <p>First-line Treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> • The <u>addition of gefitinib or erlotinib to chemotherapy is not recommended</u> in combination with chemotherapy or as maintenance therapy following chemoradiation as first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. <p><u>Evidenz:</u> 4 RCTs with more than 1,000 patients with advanced non-small cell lung cancer to standard first-line chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin or paclitaxel plus carboplatin) with or without the addition of an EGFR inhibitor. The addition of gefitinib or erlotinib to chemotherapy did not significantly improve overall survival or time to disease progression, and, where reported, symptom control did not differ significantly between treatments.</p> <p>Recommendations and Key Evidence: <i>Treatment for Relapsed or Recurrent Disease</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insufficient evidence exists to recommend the use of gefitinib or erlotinib over docetaxel as routine second-line treatment for relapsed

	<p>or recurrent non-small cell lung cancer.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Gefitinib monotherapy</u>, if available, may be considered as a second-line and subsequent treatment option for selected symptomatic patients with advanced non-small cell lung cancer who are not candidates for chemotherapy and for whom erlotinib is not available (<i>Evidenz: Basierend auf einem RCT</i>). • <u>Erlotinib monotherapy</u> is recommended as third-line treatment for non-small cell lung cancer patients who have failed previous chemotherapy and who maintain a good performance status. Erlotinib is also an option for second-line therapy for patients who are not candidates for second-line chemotherapy (<i>Evidenz: Basierend auf einem RCT</i>). • Preliminary data from a randomized trial suggest that a survival benefit may be associated with gefitinib compared with placebo in patients who have never smoked or those of Asian origin. • EGFR mutations have also been associated with responsiveness to EGFR inhibitors. In one placebo-controlled randomized trial, the survival benefit of erlotinib over placebo did not differ significantly between patients with mutations and those without EGFR mutations. At this time, there is insufficient data to indicate that EGFR inhibitors should be restricted to a specific subset of patients.
<p>D'Addario et al. 2010: Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup.</p> <p>Update dieser Leitlinie: Peters 2012: Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO</p>	<p>First-line therapies:</p> <ul style="list-style-type: none"> • One large randomized clinical trial showed a survival benefit with the addition of <u>cetuximab to a combination of vinorelbine-cisplatin in EGFR-protein-expressing patients</u> with PS0–2 independent of histology [LoE: II, B]. • First-line <u>treatment with a TKI (erlotinib or gefitinib)</u>, is an option in patients with tumours harbouring an activating EGFR mutation in Exon 19 and/or 21 [LoE: III, B]. • To date, other molecular markers (except for activating EGFR mutation for consideration of first-line use of gefitinib and erlotinib) should not be used for treatment decisions. • Poor performance status (PS3-4) patients should be offered best supportive care [LoE: II, B]. <u>In PS3 patients with EGFR mutated NSCLC TKI treatment (erlotinib or gefitinib) may be justified</u> [LoE: V, D]. <p>Second-line/third-line therapies:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Second-line treatment improves disease-related symptoms and survival in patients with PS0-2 [<u>docetaxel, pemetrexed (non-squamous histology only), gefitinib</u>]; the same is true for erlotinib in <u>second-line patients who cannot tolerate chemotherapy and third-line patients with PS0-3</u> [LoE: I, A]. • Second-line combination regimens have demonstrated higher response and progression-free survival but no improvement of overall survival compared with single-agent treatments in a recent meta-analysis [LoE: I, A]. <p>-----</p> <p>Activating (sensitizing) epidermal growth factor receptor (EGFR mutations) are predictive for response to the EGFR tyrosine kinase</p>

Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup

inhibitors (TKIs) gefitinib and erlotinib and result, in this context, in an improved response rate (RR) and progression-free survival (PFS) in combination with better tolerability of treatment and a better quality of life (QoL) when compared with chemotherapy as first-line therapy, as demonstrated in several randomized trials.

Treatment of stage IV NSCLC

- Systemic therapy should be offered to all stage IV NSCLC patients with a PS 0–2 [LoE: I, A].

First-line therapy:

- Several meta-analyses have showed higher RRs for cisplatin combinations when compared with carboplatin combinations. The overall survival (OS) was significantly superior for cisplatin in the subgroup of non-squamous tumors and in patients treated with third-generation regimens, including gemcitabine and taxanes in one metaanalysis [LoE: I, B]. Cisplatin-based chemotherapy is associated with more digestive, and neuro- and nephrotoxicity; while hematotoxicity is more often observed with carboplatin.
- Pemetrexed is preferred to gemcitabine in patients with nonsquamous tumors, based upon a survival benefit demonstrated in a pre-planned subgroup analysis of one large randomized clinical trial [LoE: II, B]. Pemetrexed use should be restricted to non-squamous NSCLC in any line of treatment.
- According to a randomized clinical trial, bevacizumab improves OS when combined with a paclitaxel–carboplatin regimen in patients with non-squamous histology NSCLC and PS 0–1 and may be offered after the exclusion of contraindications [LoE: I, A]. While its addition to gemcitabine-cisplatin improved the RR and PFS, but not the OS in a subsequent phase III trial, two meta-analyses showed a consistent substantial improvement of the RR, PFS, and OS for the combination of bevacizumab- and platinum-based chemotherapy compared with platinum-based chemotherapy in eligible patients with non-squamous NSCLC. Therefore, the combination of bevacizumab and other platinum-based chemotherapies may be considered in eligible patients [LoE: I, A].
- A randomized phase III trial demonstrated an OS benefit of cetuximab when delivered with vinorelbine-cisplatin in EGFR-expressing NSCLC patients with PS 0–2, independently of histology; however, this did not lead to regulatory approval [LoE: I, B].
- A subset analysis reported that quantitative evaluation of EGFR expression by immunohistochemistry (H-score) identified a subgroup of patients with high **EGFR expressing tumors** who selectively benefited from the addition of cetuximab to chemotherapy. Prospective H-score data are, however, lacking.
- Non-platinum-based combination chemotherapy with third generation agents should be considered only if platinum therapy is contraindicated. Several meta-analyses show lower RRs for non-platinum combinations, with one of them showing inferior survival [LoE: I, A].

Maintenance treatment:

- Decisions about maintenance must take into account the histology, response to platinum-doublet chemotherapy, remaining toxicity after first-line chemotherapy, PS, and patient preference [LoE: I, B].

	<ul style="list-style-type: none"> • Any patient with a tumor bearing an activating (sensitizing) EGFR mutation should receive an EGFR TKI as maintenance, if not received as a first-line therapy [LoE: II, A]. <p>Second-line treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients clinically or radiologically progressing after first-line chemotherapy, irrespective of the administration of maintenance or adjuvant chemotherapy, with a PS 0-2, should be offered second-line chemotherapy. Combination regimens failed to show any benefit over single-agent treatments. Single agents improve disease-related symptoms and survival. Comparable options as the second-line therapy consist of <u>Pemetrexed</u> – for a non-squamous histology only – or <u>docetaxel</u> [LoE: I, B]. • <u>Erlotinib</u> was shown to improve the OS in second-line or in third-line NSCLC patients of all histologies not eligible for further chemotherapy, including patients with PS 3. Erlotinib was shown to be equivalent to pemetrexed or docetaxel in refractory (progression during the four cycles of a standard platinum-based chemotherapy doublet) patients in a randomized trial [LoE: I, B]. • <u>Gefitinib</u> was proved noninferior to <u>docetaxel</u> in a large randomized trial with a better toxicity profile and QoL. Finally, still unpublished data show a comparable outcome with <u>pemetrexed or erlotinib</u>. • Any patient with a tumor bearing an activating (sensitizing) EGFR mutation should receive an EGFR TKI as second-line therapy, if not received previously [LoE: I, A]. <p>Subsequent lines of treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients who progress after second-line chemotherapy may be candidates for further treatment. <u>Evidence is available only for erlotinib</u>, which is indicated for EGFR WT patients who have not yet received EGFR TKIs, with PS 0-3 [LoE: II, B]. • Any patient with a tumor bearing an activating (sensitizing) EGFR mutation should receive an EGFR TKI in any line of therapy, if not received previously [LoE: I, A].
<p>Socinski, 2007: Treatment of Non-small Cell Lung Cancer, Stage IV: ACCP Evidence-Based Clinical (2nd Edition).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • In patients with stage IV NSCLC and good PS, two-drug combination chemotherapy is recommended. The addition of a third cytotoxic chemotherapeutic agent is not recommended because it provides no survival benefit and may be harmful. (GoR 1A) • <u>Bevacizumab</u> 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 should be considered a therapeutic option. (GoR 1A) • In patients with stage IV NSCLC and a PS of 2, chemotherapy is recommended on the basis of defined response rates and symptom palliation. (GoR 1B) • In patients with stage IV NSCLC and a PS of 2, <u>no specific recommendation can be given with regard to the optimal chemotherapeutic strategy</u>. A single phase III trial showed a survival benefit to a carboplatin-based doublet compared with a single agent

	<p>in a prospectively planned subset analysis. (GoR 2C)</p>
<p>De Marinis et al. 2011: Treatment of advanced NSCLC: Italian Ass. of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guideline.</p>	<p>Role of Cisplatin or Carboplatin as first line-treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> • Platinum-based (<u>cisplatin or carboplatin</u>) chemotherapy is the standard treatment for adult patients with advanced NSCLC, with good performance status (PS 0-1). Chemotherapy should be stopped at disease progression or after 4 cycles in patients who do not obtain an objective response, and continued for maximum 6 cycles in patients achieving an objective response. Treatment options are different according to tumour histotype (squamous versus non squamous). <ul style="list-style-type: none"> ○ Treatment options for patients with squamous tumour: Patients with advanced squamous NSCLC are eligible for first-line platinum-based doublets with a third-generation drug, with the exception of pemetrexed. ○ Treatment options for patients with non-squamous tumours: Patients with advanced non-squamous NSCLC are eligible for first-line platinum-based doublets with a third-generation drug, including pemetrexed. Bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel or cisplatin plus gemcitabine is a further option for patients considered eligible to this therapy. Carboplatin plus paclitaxel should be considered the chemotherapy backbone for bevacizumab. (LoE IA, GoR A) • <u>Third-generation cisplatin-based</u> regimens are recommended for the treatment of advanced NSCLC patients, with PS 0-1 and without major co-morbidities. Where the use of cisplatin is contra-indicated <u>third-generation carboplatin-based regimens</u> are a valid therapeutic option. (LoE IA, GoR A) <p>Role of EGFR-TKI as first-line treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Gefitinib</u> is recommended as first-line therapy of patients with EGFR mutation positive NSCLC. EGFR analysis is recommended, if adequate tumour sample is available, especially in patients selected on the basis of clinical and/or pathological characteristics known to be associated with higher frequency of EGFR mutation (never or former smokers, adenocarcinoma). (LoE IB, GoR A) <p>Role of maintenance therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • In patients with advanced non-squamous NSCLC who have an objective response or a stable disease after completing first-line treatment consisting of 4 cycles of platinum-based chemotherapy, not including pemetrexed, <u>maintenance therapy with pemetrexed can be considered</u> (if allowed by reimbursement procedures) and discussed with patients. (LoE IB, GoR A) • In patients with all histotypes advanced NSCLC who have stable disease after completing first-line chemotherapy consisting of 4 cycles of platinum-based chemotherapy, <u>maintenance therapy with erlotinib can be considered</u> (if allowed by reimbursement procedures) and discussed with patients. (LoE IB, GoR A) <p>Which treatment for PS 2 patients?</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>First-line chemotherapy</u> is recommended in patients with advanced NSCLC and ECOG PS 2 because it is associated with a significant

	<p>benefit in overall survival and quality of life, compared to BSC alone. (LoE IA, GoR A)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Single-agent third-generation drug is a reasonable option. Combination chemotherapy with <u>carboplatin or low doses of cisplatin</u> is a reasonable alternative. (LoE IB, GoR B) • In PS 2 patients, with EGFR mutation positive advanced NSCLC, <u>gefitinib</u> is the recommended treatment. (LoE IB, GoR A) <p>Which is the second-line therapy?</p> <ul style="list-style-type: none"> • In patients with advanced NSCLC, after failure of first-line treatment, single-agent treatment with <u>docetaxel or pemetrexed</u> (the latter limited to non-squamous tumours) is recommended. (LoE IB, GoR A) • In patients with advanced NSCLC, progressing after first-line treatment, combination chemotherapy is not recommended. (LoE IA, GoR A) <p>Chemotherapy or EGFR inhibitors for second-line treatment?</p> <ul style="list-style-type: none"> • In patients with advanced NSCLC and EGFR mutation negative or unknown status, with progressive disease after first-line treatment chemotherapy (docetaxel or pemetrexed in non-squamous histology) or <u>erlotinib should be offered</u>. There are no conclusive data to help the choice between chemotherapy and erlotinib. (LoE IB, GoR A) • In patients with advanced NSCLC, <u>with progressive disease after second-line treatment erlotinib is the drug of choice</u>, if not administered previously, because is the only approved for use in clinical practice as third-line treatment. (LoE IB, GoR A) <p><i>Vgl. auch Abbildungen im Anhang</i></p>
--	---

Cochrane Reviews	
-------------------------	--

<p>Bonfill et al. 2009: Second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer.</p> <p>Chemotherapie vs. Placebo oder konventionelle supportive Therapie</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs und CCTs mit Metaanalyse.</p> <p>Population: Vorbehandelte nicht-kleinzellige Lungenkarzinom Patienten (<i>Hinweis: Keine Einschränkung hinsichtlich der Anzahl an vorherigen Chemotherapien bzw. dem Krankheitsstadium</i>)</p> <p>Vergleich: Jede Zweitlinienchemotherapie (<i>Keine Einschränkungen in: Mono- oder Kombinationstherapie, Dosierung, Anzahl an Zyklen, adjuvante, neoadjuvante oder primäre Therapie</i>) vs. Placebo oder eine konventionelle supportive Therapie.</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Endpunkte: Lungenkrebsmortalität, Mortalität (jede Ursache), Überleben. • Sekundäre Endpunkte: Krankheitsfreies Überleben (in Wochen), Lebensqualität, Funktionsstatus, Ansprechrate (komplett¹/partiell²), Behandlungsassozierte unerwünschte
---	---

Ereignisse

Ergebnisse (basierend auf einer Studie mit 204 Patienten):

Vergleich in der Studie: Docetaxel vs. Best Supportive Care (BSC).
Hinweis: Nach einer sehr hohen Toxizitätsrate unter Docetaxel 100 mg/m², wurde die Dosierung auf 75 mg/m² gesenkt. 81% Patienten in der BSC Gruppe befanden sich in Stadium IV, verglichen mit 76% in der Chemotherapie Gruppe. In beiden Gruppen hatten ca. 75% lediglich eine chemotherapeutische Behandlung zuvor bekommen.

• Überleben:

- Es zeigte sich unter Docetaxel eine Verlängerung des Überleben von 2.4 Monaten [Median: 7.0 Monate (5.9 für 100 mg/m² und 7.0 für 75 mg/m²) vs. 4.6 Monate].
- Die Überlebensrate unter Docetaxel lag nach einem Jahr bei 29% Patienten (19% für die 100 mg/m² subgruppe und 37% für die 75 mg/m² subgruppe) vs. 19% unter BSC.

• Mortalität:

- 6 Patienten (5 in der hohen Dosierung und 1 Patient in der niedrigeren Dosierung) unter der Chemotherapie starben innerhalb von 30 Tagen an Ursachen, die nicht im Zusammenhang mit einer progressiven Erkrankung standen: fatale Neutropenien und/oder Pneumonien.

• Lebensqualität:

- Nicht in diesem Review berücksichtigt (Hinweis: Berichtet in Sheperd 2000).

• Response:

- Ca. 6 % der Patienten unter der Chemotherapie erreichten ein partielles Ansprechen, während 0% ein komplettes Ansprechen aufwiesen. Die Gesamtdauer des Ansprechens betrug dabei 26.1 Wochen (basierend auf 84 Patienten).

• Nebenwirkungen:

- 6 Patienten starben innerhalb von 30 Tagen unter der Chemotherapie (5 in der hochdosierten und 1 Patient in der niedrig dosierten) aufgrund von tödlichen Neutropenien und Pneumonien.
- Hämatologische Nebenwirkungen inkl. Grad 3-4 Neutropenien, kamen allgemein bei 76% der Patienten unter Docetaxel (86% bei 100 mg/m² und 67% bei 75 mg/m²).
- Febrile Neutropenien kamen bei 22% (N=11) unter Docetaxel 100 mg/m² vor und bei 1.8% (N=1) bei 75 mg/m².
- Grad 3-4 Anämien kamen bei 16.3% in der Docetaxel 100 mg/m² und bei 5.5% unter der niedrigeren Dosierung vor.
- Zusätzlich traten häufiger nicht hämatologische Nebenwirkungen unter der Chemotherapie im Vergleich zu BSC auf. Dabei Asthenie (100 mg/m²: 61.2%; 75mg/m²: 54.5%), Diarrhö (100 mg/m²: 30.6%; 75mg/m²: 36.4%), Fieber (100 mg/m²: 36.7%; 75mg/m²: 61.8%), Infektionen (100 mg/m²:

	<p>36.7%; 75mg/m²: 30.9%); Übelkeit (100 mg/m²: 34.7%; 75,g/m²: 36.4%), neurosensorische Veränderungen (100 mg/m²: 26.5%; 75mg/m²: 20%), pulmonale Toxizitäten (100 mg/m²: 53.1%; 75mg/m²: 38.2%), Stomatitis (100 mg/m²: 26.5%; 75mg/m²: 25.5%), Erbrechen (100 mg/m²: 26.5%; 75mg/m²: 23.6%).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Wenn nur Nebenwirkungen mit Grad 3-4 berücksichtigt wurden, waren die Häufigkeiten unter der Chemotherapie höher, im Vergleich zu BSC (Hinweis: wenn auch allgemein niedriger). <p>Kommentare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unzureichende Informationen über die Methode der Randomisierung und der verdeckten Zuteilung. • Unzureichende Informationen über Studienabbrüche. • Kleiner Stichprobenumfang in der Studie. • Daten zur Lebensqualität nicht vorhanden. <p>Hinweis zu weiteren Therapien: <i>'All studies where second-line chemotherapy was administered either for local or regional recurrence, metastasis or lack of response, were included. Any chemotherapy administered as "third-line", "fourth-line", etc... were also considered for inclusion. Although the need to conduct a separate subgroup analysis by the interval between chemotherapy treatments or response to previous courses of different chemotherapies was planned, in view of the lack of evidence this was not possible.'</i></p> <hr/> <p>¹Komplettes Ansprechen: <i>'total disappearance of all known disease, over a period of at least 4 weeks.'</i></p> <p>²Partielles Ansprechen: <i>'in the case of bi-dimensionally measurable disease, reduction of at least 50% in the sum of the products of the greatest perpendicular diameters of all measurable lesions, determined through two observations not more than 4 weeks apart. In the case of uni-dimensionally measurable disease, reduction of at least 50% in the sum of the greatest diameters of all lesions, determined through two observations not more than 4 weeks apart.'</i></p>
<p>Debaldo et al. 2009: Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease.</p> <p>Monochemotherapie vs. Kombinationschemotherapie</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs mit einer Metaanalyse.</p> <p>Population: Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom.</p> <p>Vergleich: Monochemotherapie (jede) vs. eine Kombinationschemotherapie <u>bzw.</u> eine Kombinationschemotherapie vs. eine Dreifachkombinationschemotherapie</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Ansprechrates • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Überleben; Nebenwirkungen (Grad 3-4) <p>Ergebnisse (basierend auf 65 Studien mit insgesamt 13.601 Patienten):</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Zweifachkombinationschemotherapie vs. Monochemotherapie:</u> Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie hinsichtlich der Ansprechrate (OR: 0.42, 95%KI: 0.37 -0.47, P < 0.001) und der 1-Jahres Überlebensrate (OR: 0.80, 95% KI 0.70 - 0.91, P < 0.001). Der mediane Überlebens Ratio lag bei 0.83 (95% KI 0.79 - 0.89, P < 0.001). • <u>Zweifachkombinationstherapie vs. Dreifachkombinationstherapie:</u> Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter der Dreifachkombinationstherapie hinsichtlich der Ansprechrate (OR: 0.66, 95% KI 0.58 - 0.75, P < 0.001), nicht jedoch für die 1-Jahres Überlebensrate. <p><u>Hinweis zur Erstlinien Therapie:</u> <i>'Currently, most cancer practitioners use platinum-based doublet chemotherapy as first-line treatment of patients with stage IIIB and IV NSCLC'.</i></p> <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hohes Maß an fehlenden Daten. • Teils hohe Heterogenität zwischen den Studien. • Bei der Analyse zur Überlebensrate, wurde der Median anstatt der Hazard Ratio (basierend auf individuellen Daten) genutzt.
--	---

Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte

Tyrosinkinase-Inhibitoren vs. Chemotherapie

<p>Petrelli et al. 2012: Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized trials.</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC und EGFR-Mutation, die entweder in der <u>Erstlinie</u> oder in späteren Behandlungslinien mit Erlotinib oder Gefitinib behandelt wurden</p> <p>Vergleich: TKIs (allein oder + Chemotherapie) vs. Chemotherapie (Docetaxel+Cisplatin; Paclitaxel+Carboplatin; Gemcitabine+Carboplatin) oder Placebo</p> <p>Endpunkte: Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Objective Response Rate</p> <p>Ergebnisse (auf Basis von 13 RCTs mit 1260 Patienten): Alle Studien waren Phase-III-Studien, davon 8 mit TKIs in der <u>Erstlinientherapie</u>, 4 mit TKIs als Zweit- oder Drittlinientherapie und 1 mit TKIs als Erhaltungstherapie. In 8 Studien wurde in der Verumgruppe Gefitinib gegeben, in 5 Studien Erlotinib. 4 Studien inkludierten europäische und asiatische Patienten, in 9 Studien wurde ausschließlich in westlichen Ländern rekrutiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • EGFR TKIs increase the chance of obtaining an objective response almost 2-fold when compared with chemotherapy (RR= 2,06; 95% CI 1,66 – 2,56). The response rate was 70% vs. 33.2% <u>in first-line trials</u>. In 3 <u>second-line trials</u>, response rates were 47.4% vs. 28.5%, with a benefit similar to first-line trials (RR= 1,79; 95% CI 1,04 – 3,09).
--	--

- EGFR TKIs reduced the hazard of **progression** by 70% in all trials (HR= 0,30; 95% CI 0,22 – 0,42) and by 65% in first-line trials only (HR= 0,35; 2p < .00001). Overall, however, they do not improve survival (HR= 0,96; 95% CI 0,76 – 1,21).

Anmerkung der Autoren zum Overall Survival und zu Toxizität (aus dem Diskussionsteil):

Overall Survival: EGFR mutation status is confirmed to be a strong predictor of response and PFS. However until now EGFR mutation did not appear to be a predictive factor for differential survival between EGFR TKIs and chemotherapy. This may be due to the crossover effect in the population taking the EGFR TKI after progression on chemotherapy arms (60% of patients in the Mok trial received gefitinib after chemotherapy failure). Postprogression treatments may have diluted the survival effect and make improvement of the OS endpoint a difficult outcome to obtain.

Toxizität: The choice of an EGFR TKI in a first-line setting has now, without any doubt, produced a strong level of evidence in patients who had positive test results for a mutation in their NSCLC specimens, both from a safety and efficacy (RR and PFS) point of view. The substantial minimal burden of toxicity of EGFR TKIs (mainly cutaneous and gastrointestinal effects) should especially lead to a preference for these agents in patients with poor performance status or contraindications for chemotherapy or in elderly patients who are unable to tolerate platinum agents.

Schlussfolgerung der Autoren:

- These results (OS) 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.
- NSCLCs harboring EGFR mutations derive greater benefit from erlotinib or gefitinib than from chemotherapy. All patients affected by NSCLC with an EGFR-positive mutation test result must be offered the opportunity to be treated with an EGFR TKI upfront or during the natural course of the disease if not previously exposed.

siehe auch:
 Xu et al 2012: **Can EGFR-TKIs be used in first line treatment for advanced non-small cell lung cancer based on selection according to clinical factors? A literature-based meta-analysis.**

 Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.

Hinweis: alle 5 RCTs waren auch in der Analyse von Petrelli enthalten

Vergleich: TKIs vs. Chemotherapie (Docetaxel+Cisplatin; Paclitaxel+Carboplatin; Gemcitabine+Carboplatin)

Endpunkte: Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Objective Response Rate

Ergebnisse zu den nach EGFR-Status selektierten Patienten (basierend auf 5 Studien):

- The ORR and PFS were better for TKIs than for chemotherapy in patients with an EGFR mutation. The ORR was 0.47 (95%CI 0,41-0,55), and the HRs of the PFS and OS were 0.36 (95%CI 0,31-0,43) and 1.00 (95%CI 0,79-1,27; nicht signifikant), respectively.

<p>Siehe auch Gao et al. 2011: Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials.</p>	<p>Schlussfolgerungen der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Advanced NSCLC patients with an EGFR mutation benefit most from TKIs. • EGFR-TKI treatment is justified for patients with unknown EGFR status, and those who cannot tolerate chemotherapy owing to age, poor performance status (PS) or other medical conditions, when selected according to clinical factors in the first-line setting. <p>-----</p> <p>Diesem Review liegen bis auf 2 RCTs die gleichen Studien zu Grunde wie bei Petrelli (2012) und Xu (2012). Die Ergebnisse fallen daher ähnlich aus wie bei den oben beschriebenen Reviews. Daher kommen auch hier die Autoren zu dem Schluss, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comparing with first-line chemotherapy, treatment of EGFR-TKI achieved a statistical significantly longer PFS, higher ORR and numerically longer OS in the advanced NSCLC patients harboring activated EGFR mutations, thus, it should be the first choice in the previously untreated NSCLC patients with activated EGFR mutation
<p>Liu et al. 2011: The safety and efficacy of EGFR TKIs monotherapy versus single-agent chemotherapy using third-generation cytotoxics as the first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status.</p>	<p>Sytematischer Review mit gepoolter Analyse anhand von randomisierten und nicht-randomisierten Phase II und Phase III Studien.</p> <p>Vergleich: TKIs Monotherapie vs. Single-agent Chemotherapie mit Cytostatika der 3. Generation (Gemcitabine, Vinorelbine, Taxane) als Erstlinien-Therapie</p> <p>Population: Chemotherapie-naive Patienten mit fortgeschrittenem NSCLS und schlechtem Allgemeinzustand (PS 2)</p> <p>Endpunkte: Response Rate, Disease control Rate (Overall Response und Stable Disease)</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 15 Studien mit 1.425 Patienten, davon 30 mit EGFR-Mutation):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Targeting poor PS patients, we found that the pooled response rate (95% confidence interval) to EGFR TKIs for unselected population was 6% (3-8%), not substantially different from 9% (6-13%) reported by single-agent chemotherapy trials using third-generation cytotoxics. Für die 30 EGFR-Mutation-Positiven Patienten lag die Response Rate bei 66% (46-81%). • However, EGFR TKIs had better disease control rates with a pooled estimate of 40% (33-47%), significantly higher than 30% (20-41%) of the cytotoxics. Für die 30 EGFR-Mutation-Positiven Patienten lag die Disease-Control Rate bei 90% (75-99%). • Single-agent chemotherapy trials enrolling both elderly and poor PS patients had better results with the pooled response rate and the pooled disease control rate was 13% (11-16%) and 41% (36-46%) respectively. • For safety information, despite both treatments were well-tolerated, the toxicity profile of EGFR TKIs was clearly more

	<p>favorable than that reported by chemotherapy. The severe hematological adverse events related to EGFR TKIs treatment were rare. EGFR TKIs also tended to be more effective in improvement of symptoms or quality-of-life (QOL).</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren: Although, both of the treatments had low response rates, EGFR TKIs tended to be more effective in control of tumor progression, reduction of therapy-related toxicities, improvement of symptoms or quality-of-life in the first-line treatments of advanced NSCLC patients with poor PS.</p> <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die meisten Studien waren einarmige Studien. Es wurden keine Studien mit einem direkten Vergleich von EGFR TKIs vs. Chemotherapie mit Zytostatika der 3. Generation ermittelt. • Darüber hinaus variierten die Studien stark hinsichtlich Dosierung der Chemotherapie, während die Darreichung der TKIs gleich war: Gefitinib (250 mg/d) und Erlotinib (150 mg/d) einmal täglich oral. • Hinsichtlich des EGFR-Mutationsstatus ist zu beachten, dass nur eine Gefitinib-Studie Patienten mit EGFR Mutation (Exon 18-21 Mutation) selektiv rekrutiert hat. In diese Studie wurden darüber hinaus mehr Frauen, Patienten mit PS 3-4 und Stadium IV eingeschlossen.
<p>Bria et al. 2010: Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis.</p>	<p>Design: Metaanalyse zur Evaluation des Nutzens von EGFR-TKIs bei EGFR-positiven Patienten .</p> <p>Vergleich: TKIs vs. Chemotherapie (Carboplatin+Paclitaxel, Cisplatin+Gemcitabin, Cisplatin+Docetaxel, Carboplatin+ Gemcitabin)</p> <p>Endpunkte: PFS und OS als primäre Endpunkte; ORR und Toxizität als sekundärer Endpunkte</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 5 Studien; zwei davon retrospektiv mit N(total)=508 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich eine stat. signifikante Verbesserung des PFS und ORR unter einer Therapie mit TKIs, verglichen mit einer chemotherapeutischen Behandlung (PFS: HR: 0,45; 95%KI: 0,36-0,58; p<0.0001 / ORR: HR: 2,08; 95%KI: 1,75-2,46; p<0,0001). Gleichzeitig wurden Grad 3-4 Neutropenien unter der Therapie mit Gefitinib stat. signifikant reduziert (RR: 0,012; 95%KI: 0,002-0,059; p<0.0001). • Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigten sich keine Unterschiede. • Hinweis: Die Raten an exon-19 Mutationen, das weibliche Geschlecht, und der Nichtraucher-Status wurden als zusätzliche Prädiktoren der Endpunkte identifiziert. <p>Anmerkung der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übertragbarkeit (vorrangig asiatische Population in den Studien) • Fehlender Nachweis hinsichtlich dem Gesamtüberleben

	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht alle Studien waren prospektiv
Spezifische TKI (Erlotinib oder Gefitinib) vs. Chemotherapie/Placebo	
<p>Morita et al. 2009: Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations.</p>	<p>Systematischer Review klinischer Studien aus Japan</p> <p>Vergleich: Gefitinib Monotherapie vs. Chemotherapie</p> <p>Population: Chemotherapie-naive Patienten mit fortgeschrittenem NSCLS und schlechtem Allgemeinzustand (PS 2)</p> <p>Endpunkte: Progressionsfreies Überleben, Overall Response Rate</p> <p>Ergebnisse (auf der Basis von 7 Studien mit 148 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • The overall response rate to gefitinib was 76.4% [95% CI 69,5-83,2]. The median progression-free survival and overall survival were 9.7 months (95% CI 8,2-11,1) and 24.3 months (95% CI 19,8-28,2), respectively. • Good performance status and chemotherapy-naive status were significantly associated with a longer progression-free survival or overall survival. • Of the 148 patients, 87 received <u>gefitinib as a first-line therapy</u>, whereas 61 received <u>systemic chemotherapy before gefitinib</u> treatment. The median progression-free survival after the start of first-line therapy was significantly longer in the gefitinib-first group than in the chemotherapy-first group (10.7 versus 6.0 months; P < 0.001), whereas no significant difference in median overall survival was apparent between the two groups (27.7 versus 25.7 months; P = 0.782). • Angaben zur Toxizität nicht vergleichend dargestellt. In der Gefitinib-Gruppe traten UE Grade 3-4 wie folgt auf: Hautausschlag (2,7%), Durchfall (1,4%), interstitielle Lungenerkrankung (2,7%) anormale Leberfunktion (8,1%). <p>Schlussfolgerung der Autoren: Gefitinib monotherapy confers substantial clinical benefit in terms of progression-free survival and overall survival in non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations. Randomized trials comparing chemotherapy with gefitinib as a first-line treatment are warranted in such patients.</p>
<p>Poggiani 2012: Erlotinib for the 1st -line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with EGFR activating mutations.</p>	<p>HTA-Bericht des Ludwig Boltzmann Instituts</p> <p>Indikation: Erlotinib is indicated for the first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR activating mutations.</p> <p>Current treatment options: Systemic treatment options for the first-line therapy for patients with advanced/ metastatic disease (TNM IIIB, IV) are</p> <ul style="list-style-type: none"> • Platinum-based chemotherapy: modern regimens are mostly based on a platinum compound (cisplatin, carboplatin) in addition to one out of numerous other substances (e.g. vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, pemetrexed). For neither of these combinations superiority has been established

unequivocally, but for patients with nonsquamous histology cisplatin + pemetrexed might be the best treatment option.

- Other chemotherapeutic regimens: due to the toxicity of platinum based regimens, other drug combinations can be used (gemcitabine + docetaxel/paclitaxel/vinorelbine/pemetrexed, paclitaxel + vinorelbine).
- Single agent chemotherapy as first-line treatment is generally used for elderly patients or for those with poor performance status.
- Targeted Therapies:
 - TKIs (i.e. gefitinib) as mono-therapy.
 - monoclonal antibodies: bevacizumab (licensed) in combination with paclitaxel + carboplatin or gemcitabine + cisplatin for patients with non-squamous NSCLC and cetuximab (not licensed for this indication) preferably in combination with cisplatin + vinorelbine for patients with EGFR IHC positive metastatic NSCLC.

However, if patients are **EGFR mutational status positive**, EGFR-TK inhibitors are increasingly used as standard first-line therapy, whereas patients with either unknown EGFR status or without EGFR mutation, should receive chemotherapy doublets, either alone, or in combination with a monoclonal antibody (e.g. bevacizumab). Different administration schedules apply for these regimens, because chemotherapy is generally administered for 4-6 cycles and EGFR-TKIs are delivered until disease progression or unacceptable toxicity.

Erläuterung: In den HTA-Bericht flossen die Ergebnisse aus zwei Phase-III-Studien aus 2011 (OPTIMAL und EURTAC), einer Screeningstudie (Rosell 2009) und einer gepoolten Analyse (Paz-Ares, 2010) ein.

- **OPTIMAL (n=154):**

Vergleich: Erlotinib vs. Gemcitabin+Carboplatin.

Endpunkte: PFS, OS, ORR, TTP, HR-QoL.

Ergebnisse: PFS: HR=0,16 (95% KI 0,10-0,26); keine Ergebnisse zum OS; ORR=83% für Erlotinib und 36% für Chemotherapie; signifikante Verbesserungen der HR-QoL (p-Wert <0,0001 für Fact-L und LCS), hohes Verzerrungspotential (open-label-Studie). Unerwünschte Ereignisse Grad 3 oder 4 traten bei 65% der Patienten in der Chemotherapie-Gruppe auf und bei 17% der Patienten unter Erlotinib.

- **EURCAT (n=153):**

Vergleich: Erlotinib vs. Gemcitabin+Cisplatin; Doxetaxel+Cisplatin, Doxetaxel+Carboplatin oder Gemcitabine +Carboplatin.
Endpunkte: PFS, OS, ORR, QoL.

Ergebnisse: PFS: HR=0,37 (95% KI 0,25-0,54); OS: HR=0,80 (95% KI 0,47-1,37); ORR: OR=10,20 (95% KI 4,32-24,08).

Unerwünschte Ereignisse > Grad 3 traten bei 66% der Patienten in der Chemotherapie-Gruppe auf und bei 41% der Patienten unter Erlotinib.

<p>McLeod et al. 2009 (HTA): Erlotinib for the treatment of relapsed non-small cell lung cancer.</p>	<p>Indikation: Behandlung bei rückfälligen NSCLC</p> <p>Ergebnisse (basierend auf einer Studie (RCT)):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich in der Studie: Erlotinib vs. Placebo. • Es zeigte sich ein stat. signifikanter Anstieg um 42.5% hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens gegenüber Placebo (HR: 0.70; 6.7 Monate vs. 4.7 Monate; p<0.001). • Das Progressionsfreie Überleben war stat. signifikant länger unter einer Erlotinib Therapie (2.2. Monate vs. 1.8 Monate; p<0.001; HR: 0.61). • Die Gesamtansprechrates waren stat. signifikant höher unter Erlotinib (8.9% vs. 0.9%; p<0.001). • Die meisten Patienten erfuhren nicht-hämatologische Behandlungsassozierte Nebenwirkungen: Darunter traten am meisten Hautausschläge (76%) und Durchfälle (55%) auf. • • <i>Hinweis: Da zurzeit keine direkt vergleichenden Studien zu Erlotinib mit anderen Chemotherapien existieren, hat der Hersteller einen indirekten Vergleich durchgeführt (Verfahren nicht weiter beschrieben). Hier wurde Erlotinib gegenüber Docetaxel verglichen. Es zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit, bei geringeren Nebenwirkungen unter Erlotinib, insbesondere febrile Neutropenien.</i> <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine direkt vergleichenden Studien zu Erlotinib mit anderen Chemotherapien. • Heterogenität zwischen den Studien für den indirekten Vergleich hinsichtlich: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientenkollektiv bei Erlotinib (Alter) ○ Therapielinie ○ Performance Status der Patienten
<p>Ku et al. 2011: Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: Meta-analysis of phase III trials.</p>	<p>Design: Metaanalyse von vier RCTs.</p> <p>Population: Patienten mit einem NSCLC und einer EGFR-Mutation bzw. mit einem Tumor der wahrscheinlich eine Mutation trägt.</p> <p>Vergleich: Gefitinib vs. (platin-basierte) Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung</p> <p>Endpunkte: Entweder PFS oder Gesamtüberleben waren die primären Endpunkte dieser Studien. Andere Endpunkte waren: Toxizität und ORRs.</p> <p>Ergebnisse (basierend auf vier Studien; zwei Studien explizit mit EGFR-positiver Mutation; N(total)= 2000 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Lebensqualität</u> (basierend auf 2 Studien; keine gepoolte Analyse): Es zeigten sich in beiden Studien stat. signifikante Verbesserungen unter einer Therapie mit Gefitinib bei Patienten mit einer EGFR-Mutation.

	<ul style="list-style-type: none"> • ORR: Auf Basis der vier Studien bei Patienten mit einer EGFR-Mutation zeigte sich eine stat. signifikant höhere Ansprechrate unter Gefitinib, verglichen mit der Chemotherapiebehandlung (72% vs. 38%; OR: 4.04; 95%KI: 2,90-5,61). • PFS: Auf Basis der vier Studien bei Patienten mit einer EGFR-Mutation zeigte sich eine stat. signifikante Verbesserung des PFS unter Gefitinib, verglichen mit der Chemotherapiebehandlung (HR: 0,45; 0,38-0,55). • Toxizität (basierend auf 4 Studien): <ul style="list-style-type: none"> ○ Häufiger unter der Chemotherapie: Fatigue 46% vs. 18%; Übelkeit alle Grade: 51% vs. 17%; Myelosuppressionen Alle Grade: 84% vs. 4% / Grad 3 und mehr: 69% vs. 3%). ○ Häufiger unter Gefitinib: Hautausschläge 69% vs. 21%; Durchfall 46% vs. 22%; Pneumonitis 5% vs. 0%; Ereignisse eine intestinalen Lungenerkrankung (inkl. Pneumonitis) 2,6% vs. 1.4% (nur aus einer Studie). • Gesamtüberleben: Keine der Studien zeigte einen stat. signifikanten Überlebensvorteil unter Gefitinib gegenüber einer Chemotherapie; auch nicht bei Betrachtung den Patienten mit einer nachgewiesenen EGFR-Mutation. <p>Anmerkung der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übertragbarkeit (vorrangig asiatische Population in den Studien) • Fehlender Nachweis hinsichtlich des Gesamtüberlebens
--	--

Spezifische Chemotherapie vs. Chemotherapie

<p>Qi et al. 2012: Effectiveness and safety of pemetrexed-based doublet versus pemetrexed alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.</p>	<p>Vergleich: Pemetrexed-basierte Kombinationschemotherapie vs. Pemetrexed Monochemotherapie.</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate, Nebenwirkungen (Grad 3-4) <p>Ergebnisse (basierend auf 5 RCTs; N(total)= 1.186 Patienten): <u>In den Studien wurden folgende Vergleiche durchgeführt:</u> <i>Vandetanib + Pemetrexed vs. Pemetrexed (Phase III); Pemetrexed + Carboplatin vs. Pemetrexed (Phase II); Pemetrexed + Enzastaurin vs. Pemetrexed (Phase II); Pemetrexed + matuzumab vs. Pemetrexed (Phase II); Pemetrexed + Bortezomib vs. Pemetrexed vs. Bortezomib (Phase II).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Pemetrexed-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber der Monochemotherapie hinsichtlich des PFS (HR: 0.82, 95%KI: 0.71–0.95, <i>p</i>= 0.007) und der Gesamtansprechrate (OR: 2.39, 95% KI: 1.58–3.62, <i>p</i> = 0.000). • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens.
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Es traten stat. signifikant mehr Neutropenien (Grad 3-4) (OR: 2.3, 95% KI: 1.4–3.77, $p = 0.001$), Thrombozytopenien (OR: 6.41, 95% KI: 2.57–16.0, $p = 0.000$) und Leukopenien (OR: 2.45, 95% KI: 1.13–5.34, $p = 0.024$) unter einer Pemetrexed-basierten Kombinationschemotherapie auf. <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiedliche Behandlungsschemata. • Verblindung nicht immer durchgeführt. • Kleiner Stichprobenumfang in den Studien.
<p>Al-Saleh et al. 2012: Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis.</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p>Vergleich: Pemetrexed vs. andere Behandlungen oder Placebo</p> <p>Endpunkte: Gesamtüberleben, Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 5 Studien): <i>Hinweis: Vier Studien wurden im Erstlinientherapiebereich durchgeführt, eine Studie als Zweitlinientherapie und eine als Erhaltungstherapie).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens unter Pemetrexed gegenüber Kontrolle (HR: 0.89; 95%KI: 0.80-0.99). <p>Dieser vorteilhafte Effekt, war jedoch auf <u>nicht-Plattenepithelkarzinom</u> Patienten beschränkt (HR: 0.82; 95%KI: 0.73-0.91).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed zeigte keinen stat. signifikanten Vorteil gegenüber anderen Chemotherapien, bei Patienten <u>mit</u> einem Plattenepithelkarzinom. • Nebenwirkungen: Es zeigten sich in allen Studien weniger Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Pemetrexed. <p><u>Insbesondere:</u> Eine niedrigere Rate an hämatologischen Nebenwirkungen. Stat. signifikant weniger Neutropenien (OR: 0.41; 95%KI: 0.18-0.93). Zusätzlich eine höhere, jedoch nicht stat. signifikante Alaninaminotransferase (OR: 11.68; 95%KI: 0.64-212.19). Kein Unterschied zwischen den Interventionen hinsichtlich der Inzidenz an Anämien.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Studie von Hanna et al. 2004 → Vergleich Docetaxel vs. Pemetrexed in der Zweitlinientherapie:</u> <p>Es zeigte sich kein stat. signifikanter Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens unter Pemetrexed gegenüber Docetaxel (75mg/m²).</p>
<p>Qi & Yao 2012: Meta-analysis of Docetaxel-based doublet versus docetaxel alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer.</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs bis März 2011.</p> <p>Population: Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC</p> <p>Vergleich: Docetaxel Kombinationschemotherapie vs. Docetaxel Monochemotherapie</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate, 1-Jahres Überlebensrate, Nebenwirkungen (Grad 3-4) <p>Ergebnisse (basierend auf 8 Studien mit N=2126 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Allgemein:</u> Die untersuchten AM waren: <i>Vandetanib+Docetaxel vs. Docetaxel; Docetaxel+Gemcitabin oder Vironelbin vs. Docetaxel; Docetaxel+Irinotecan vs. Docetaxel; Docetaxel+Gemcitabin vs. Docetaxel; Docetaxel+Carboplatin vs. Docetaxel; Vandetanib+Docetaxel vs. Docetaxel; Docetaxel+Irinotecan vs. Docetaxel; Docetaxel+S-1 vs. Docetaxel.</i> • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens. • Es zeigten sich stat. signifikante Vorteile unter einer Docetaxel Kombinationstherapie hinsichtlich der Gesamtansprechrate (OR: 1.42; 95%KI: 1.13-1.80; p=0.03) und dem progressionsfreien Überleben (OR: 0.81; 95%KI: 0.69-0.96; p=0.013). • Es traten stat. signifikant mehr Grad 3-4 Neutropenien (OR: 1.2; 95%KI: 1.00-1.45; p=0.05), Thrombozytopenien (OR: 4.53; 95%KI: 1.75-11.75; p=0.002) und Durchfälle (OR: 1.78; 95%KI: 1.16-2.74; p=0.008) unter der Kombinationschemotherapie auf, wenn verglichen wird mit einer Docetaxel Monotherapie. Andere Nebenwirkungen traten in vergleichbarem Maße zwischen den Interventionen auf. <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden sowohl Phase II als auch Phase III Studien eingeschlossen. • Unterschiede in den Behandlungsschemata. • Kleiner Stichprobenumfang in den Studien.
<p>Jiang et al. 2011: Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials.</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs bis 2009.</p> <p>Population: NSCLC Patienten im Stadium IIIB oder IV, die vorher mind. eine Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>Vergleich: Gefitinib vs. Docetaxel (75 mg/m²)</p> <p>Endpunkte: Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate, Lebensqualität, Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 4 Studien mit N(total)= 2257 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und dem progressionsfreien Überleben. • Es zeigten sich stat. signifikante Vorteile unter einer Therapie mit Gefitinib hinsichtlich: <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Gesamtansprechrate (RR: 1.58; 95%KI: 1.02-2.45; p=0.04), bei jedoch gleichzeitig stat. signifikanter Heterogenität

	<p>zwischen den Studien.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Lebensqualität (verschiedene Methoden, nicht gepoolt), wenn verglichen wird mit Docetaxel (<i>Hinweis: Es zeigte sich jedoch keine Symptomverbesserung unter Gefitinib gegenüber Docetaxel</i>). ○ Den Nebenwirkungen: Stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Docetaxel hinsichtlich Grad 3-4 Neutropenien (OR: 0.02; 95%KI: 0.01-0.03) und Erschöpfungssymptomen (OR: 0.47; 95%KI: 0.32-0.70). <p>Stat. signifikant mehr Grad 3-4 Hautausschläge unter Gefitinib gegenüber Docetaxel (OR: 2.87; 95%KI: 1.24-6-63).</p> <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse basiert nicht auf individuellen Daten. • Eine Phase II Studie (ansonsten: Phase III Studien). • Zwei Studien aus Korea und Japan.
--	--

Spezifische Chemotherapie vs. Chemotherapie	
--	--

<p>Di Maio et al. 2009: Meta-Analysis of Single-Agent Chemotherapy Compared with combination Chemotherapy as Second-Line Treatment of advanced non-small-cell lung cancer.</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs mit Metaanalyse.</p> <p>Vergleich: Kombinationschemotherapie (Doxetacel+Gemcitabin, Gemcitabin+Irinotecan, Pemetrexed+Carboplatin, Cisplatin+Irinotecan, Doxetacel + Irinotecan, Doxetacel+Gemcitabin) vs. Monochemotherapie (Doxetacel, Pemetrexed, Cisplatin, Irinotecan)</p> <p>Endpunkte: Gesamtüberleben, Ansprechrate, progressionsfreies Überleben, Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 6 Studien mit 847 Patienten): <u>Allgemein:</u> 2 Studien der Phase III und 4 Studien der Phase II. 90% der Patienten hatten einen PS von 0 oder 1; 80% der Patienten hatten vorher eine platinbasierte Chemotherapie erhalten. Alle, bis auf eine Studie, Studien testeten eine von der Erstlinientherapie abweichende Therapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesamtüberleben:</u> Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen. • <u>Ansprechrate:</u> Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Kombinationschemotherapie (15.1% vs. 7.1%; p=0.0004). • <u>Progressionsfreies Überleben:</u> Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationschemotherapie (14 Wochen vs. 11.7 Wochen; p=0.0009; HR: 0.79; 95%KI: 0.68-0.91). • <u>Nebenwirkungen:</u> Es traten stat. signifikant mehr hämatologische (41% vs. 25%; p<0.0001) und nicht-hämatologische Nebenwirkungen (28% vs. 22%; p=0.034) Grad 3-4 unter der Kombinationschemotherapie auf. <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in den Behandlungsschemata.
---	---

Relevante Primärstudien	
<p>Fossella et al. 2000: Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide on Patients with advanced non-small lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens.</p>	<p>Design: 3-armiger RCT (Phase III) → TAX 320 <i>Hinweis: Vorherige Behandlung mit Paclitaxel erlaubt.</i></p> <p>Population: Patienten (ECOG PS: 0-2) mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, bei denen eine vorherige Platinbasierte Chemotherapie versagt hatte.</p> <p>Vergleich: Docetaxel (100mg/m² oder 75mg/m²) vs. Vinorelbin oder Ifosfamid</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Ansprechrage, Zeit bis zur Progression, Nebenwirkungen, Lebensqualität <p>Ergebnisse (basierend auf 373 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein: Ca. 90% der Patienten hatten NSCLC Stadium IV. • Hinsichtlich der Gesamtansprechrage zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Docetaxel Therapie (beide Dosierungen → 100 mg/m²= 10.8% (p= 0.001) und 75mg/m²=6.7 (p= 0.036) vs. 0.8% für die Komparatoren). • Es zeigte sich, dass Patienten unter einer Docetaxel, eine stat. signifikant längere Zeit bis zur Progression aufwiesen (p=0.46) und zusätzlich ein verlängertes progressionsfreies Überleben zeigten (p=0.005). • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens, jedoch war die 1-Jahres Überlebensrate unter Docetaxel 75mg/m² stat. signifikant höher, verglichen mit den Komparatoren (32% vs. 19%; p=0.025). • Es traten stat. signifikant mehr Neutropenien (Grad 3-4) unter einer Docetaxel Therapie auf [77% (100mg/m²) bzw. 54% (75mg/m²) vs. 31%]. • Es traten stat. signifikant mehr febrile Neutropenien (Grad 4) unter einer Docetaxel Therapie auf [12% (100mg/m²) bzw. 8% (75mg/m²) vs. 1%]. • Andere Nebenwirkungen unterschieden sich nicht stat. signifikant zwischen den Interventionen bzw. waren numerisch vermehrt unter einer Therapie mit Docetaxel.

<p>Shepherd et al. 2000: Prospective Randomized Trial of Docetaxel versus Best supportive Care in Patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy.</p> <p><i>Zum Endpunkt Lebensqualität siehe auch:</i> Dancey et al. 2003: Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial (TAX 317).</p>	<p>Design: RCT (Phase III) → TAX 317 <i>Hinweis: Keine vorherige Behandlung mit Paclitaxel erlaubt.</i></p> <p>Population: Nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom Patienten mit einem Performance Status von 0-2, die sich in einem Krankheitsstadium IIIB/IV befinden. Diese Patienten wiesen messbare oder beurteilbare Läsionen auf und hatten vorab eine oder mehrere Zyklen einer Platinbasierten Chemotherapie bekommen.</p> <p>Vergleich: Docetaxel (100mg/m² oder 75mg/m²) vs. BSC</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Ansprechrate, Zeit bis zur Progression, Nebenwirkungen, Lebensqualität <p>Ergebnisse (basierend auf 103 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein: Die Mehrheit der Patienten befanden sich im Krankheitsstadium IV, hatten eine oder 2 vorherige Chemotherapien und ca. 25% wiesen eine ECOG PS von 2 auf. • Von 84 Patienten mit messbaren Läsionen erreichten 6 (7.1%) ein partielles Ansprechen (3 je Dosierung). • Es zeigte sich eine stat. signifikant längere Zeit bis zur Progression unter einer Docetaxel Therapie (10.6 vs. 6.7 Wochen; p<0.001). • Es zeigte sich ein stat. signifikant längeres medianes Überleben unter einer Docetaxel Therapie (7.0 vs. 4.6 Monate; p=0.047). • Der Unterschied war dabei stat. signifikant größer unter der Docetaxel 75mg/m² Dosierung (7.5 vs. 4.6 Monate; p=0.010; 1-Jahres Überleben: 37% vs. 11%; p=0.003). • Febrile Neutropenien traten bei 11 Patienten unter Docetaxel 100mg/m² (3 Patienten davon starben) und bei einem Patienten mit Docetaxel 75mg/m² auf. Andere Nebenwirkungen kamen im vergleichbaren Maße vor. • Alle Lebensqualitätsparameter zeigten einen vorteiligen Effekt unter Docetaxel: Stat. signifikant bei Fatigue (p=0.06) und der Schmerzkontrolle (p=0.006; <i>Hinweis: Wenn nach den Dosierungen separat geschaut wurde, zeigte sich dieser stat. signifikant vorteiliger Effekt unter Docetaxel 100mg/m², nicht aber unter der 75mg/m² Dosierung</i>). Patienten unter Docetaxel 75mg/m² zeigten stat. signifikant weniger Gewichtsverlust ≥10% und zeigten eine geringere Verschlechterung im Performance Status (p<0.05).
<p>Hanna et al. 2004: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed versus Docetaxel in Patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy.</p>	<p>Design: Phase III, Nicht-Unterlegenheitsstudie</p> <p>Vergleich: Pemetrexed (500 mg/m²) vs. Docetaxel (75mg/m²).</p> <p>Population: Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC Stadium III/IV (PS: 0-2), die vorab <u>eine</u> Chemotherapie bekommen haben.</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Ansprechraten, Nebenwirkungen, Lebensqualität, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum

	<p>Therapieversagen, Zeit bis zu einer progressiven Erkrankung, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens</p> <p>Ergebnisse (basierend auf N=571 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte. Die 1-Jahres Überlebensrate lag bei beiden Interventionen bei 29.7%. • Es traten stat. signifikant mehr Grad 3-4 Neutropenien (40.2% vs. 5.3%; p<0.001), febrile Neutropenien (12,7% vs. 1.9%; p<0.001), Neutropenien mit Infektionen (3.3% vs. 0%; p=0.004), Hospitalisierungen durch neutropenisches Fieber (13.4% vs. 1.5%; p<0.001) und Alopezien (alle Grade; 37.7% vs. 6.4%; p<0.001) unter Docetaxel auf, wenn verglichen wird mit Pemetrexed. • Die Lebensqualitätsparameter hinsichtlich Anorexie, Erschöpfung, Hämoptysis und Schmerz, zeigten vergleichbare Verbesserungen.
Institutionelle Hinweise	
<p>NICE 2007: Pemetrexed for the treatment of non-small-cell-lung cancer.</p>	<p>The Committee concluded that erlotinib could not be considered a cost-effective use of NHS resources when compared with BSC. The Committee concluded that it could recommend erlotinib only in patients eligible for docetaxel treatment and only when the overall treatment costs of the two treatments were equalized and after a discussion between the responsible clinician and patient about the potential benefits and adverse effects of each treatment.</p>
<p>NICE (2010): Erlotinib for the treatment of NSCLC.</p>	<p>The Committee also considered potential subgroups towards whom erlotinib treatment could be targeted:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The clinical specialists stated that although the link between tumours expressing EGFR and the efficacy of erlotinib was not yet conclusively proven, this could be another identifier of a subgroup of patients towards whom treatment could be specifically targeted. • The Committee noted that EGFR status and other tumour biochemical markers are being explored in current research, which will advance the understanding of the mechanism of action of erlotinib. However, the Committee considered the current evidence base to be insufficient to allow conclusions to be reached about the targeting of specific subgroups for erlotinib treatment.
<p>NICE 2007: Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer.</p>	<p>The Committee concluded that pemetrexed would not be a cost-effective use of NHS resources when compared with either docetaxel or BSC. After considering all the evidence available, the Committee concluded that pemetrexed could not be recommended for the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC.</p>

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie zum Wirkstoff Afatinib:

Cochrane Library am 19.11.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Carcinoma, Non-Small-Cell Lung explode all trees	1969
#2	(non small cell lung cancer):ti, ab,kw or (non small cell lung carcinoma):ti,ab,kw	3757
#3	(advanced): ti,ab,kw or (metastatic):ti,ab,kw	23622
#4	(#1 OR #2)	3755
#5	(#3 AND #4) from 2007 to 2012	580
#6	(advanced)	25194
#7	(#1 AND #6) from 2007 to 2012	418
#8	(#5 OR #7)	580

Cochrane Reviews [11] | Other Reviews [58] | Clinical Trials [268] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [16] | Economic Evaluations [11] | Cochrane Groups [xx]

→ importiert: 11 Cochrane Reviews, 58 Other Reviews, 16 Technology Assessments

MEDLINE (PubMed) am 21.11.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	26992
#2	Non-Small-Cell Lung Cancer [Title/Abstract]	23600
#3	"NSCLC"[Title/Abstract]	16082
#4	((#1) OR #2) OR #3	33638
#5	egfr-positiv*[Title/Abstract]	522
#6	advanced[Title/Abstract] OR metastatic[Title/Abstract] OR metastat*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract]	481315
#7	(#4) AND #6	13471
#8	(#4) AND #6 Limits: Meta-Analysis,	157
#10	(#4) AND #6 Limits: Practice Guidelines,	31
#11	(#7) AND #3 Limits: Systematic Reviews	490
#12	(#4) AND #6 Limits: Technical Report	0
#13	(#7) AND #3 Limits: Guideline	33
#14	((#8) OR #11) OR	490
#15	((#8) OR #11) OR #12 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	77
#16	(((((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])	100585
#17	(#16) AND #7	380
#18	(#16) AND #7 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	64
#19	(#15) OR #18	86
#20	Afatinib	83

#21	(#20) AND #4	39
#22	(#20) AND #4 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	15
#23	(#22) OR #19	101
#24	(#23) NOT #19 (zusätzlich, Medline in process)	15

→ Nach Dublettenkontrolle wurden wurden 62 (+ 15) Reviews in die RefMan-Datenbank importiert

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 02.04.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	26992
#2	Non-Small-Cell Lung Cancer [Title/Abstract]	23600
#3	"NSCLC"[Title/Abstract]	16082
#4	((#1) OR #2) OR #3	33638
#5	egfr-positiv*[Title/Abstract]	522
#6	advanced[Title/Abstract] OR metastatic[Title/Abstract] OR metastat*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract]	481315
#7	(#4) AND #6	13471
#10	(#4) AND #6 Limits: Practice Guidelines,	31
#13	(#7) AND #3 Limits: Guideline	33
#32	(#10) OR #13	33
#33	(#10) OR #13 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	2
#34	guideline*[Title]	44014
#35	(#34) AND #7	42
#36	(#34) AND #7 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	3
#37	(#33) OR #36	4

→ nach Dublettenkontrolle wurden 4 zusätzlichen Treffer in Datenbank aufgenommen.

Literatur:

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

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

Azzoli CG, Temin S, Aliff T, Baker S Jr, Brahmer J, Johnson DH, Laskin JL, Masters G, Milton D, Nordquist L, Pao W, Pfister DG, Piantadosi S, Schiller JH, Smith R, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Giaccone G. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (28): 3825-31.

Bria E, Milella M, Cuppone F, Novello S, Ceribelli A, Vaccaro V, Sperduti I, Gelibter A, Scagliotti GV, Cognetti F, Giannarelli D. Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22 (10): 2277-85.

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

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

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

de Marinis F., Rossi A, Di MM, Ricciardi S, Gridelli C. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. *Lung Cancer* 2011; 73 (1): 1-10.

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

Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie. AWMF Leitlinien-Register Nr 002-007 2010.

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

Dutch Lung Cancer Study Group. Niet kleincellig longcarcinoom. Nation-wide guideline, Version 1.0. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) 2004.

Dutch Lung Cancer Study Group. Niet-kleincellig longcarcinoom, version 2.0, Stand: 2011. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) .

Feld R, Sridhar SS, Shepherd FA, Mackay JA, Evans WK, and the Lung Cancer Disease Site Group (DSG). Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors, Gefitinib (Iressa®) and Erlotinib (Tarceva®), in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline. <https://www>

cancercare on ca/common/pages/UserFile

aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebc7-9s pdf, Zugriff am: 03 04 2012 2006.

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

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

Gao G, Ren S, Li A, Xu J, Xu Q, Su C, Guo J, Deng Q, Zhou C. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2011.

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

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

Ku GY, Haaland BA, de Lima LG, Jr. Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III trials. *Lung Cancer* 2011; 74 (3): 469-73.

Liu S, Wang D, Chen B, Wang Y, Zhao W, Wu J. The safety and efficacy of EGFR TKIs monotherapy versus single-agent chemotherapy using third-generation cytotoxics as the first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status. *Lung Cancer* 2011; 73 (2): 203-10.

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

Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, Yamazaki K, Asahina H, Inoue A, Hagiwara K, Sunaga N, Yanagitani N, Hida T, Yoshida K, Hirashima T, Yasumoto K, Sugio K, Mitsudomi T, Fukuoka M, Nukiwa T. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (13): 4493-8.

National Health and Medical Research Council. Lung Cancer - Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Management. http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp97.pdf, Zugriff am 30 03 2012 2004.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Erlotinib for the treatment non-small cell lung cancer, Update 2010. Health Technology Assessment -41.

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

National Institute for Health and Clinical Excellence. The diagnosis and treatment of lung cancer (update). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2011.

Noble J, Ellis P, Mackay JA, Evans WK, and members of the Lung Cancer Disease Site Group (DSG). Second-line or Subsequent Systemic Therapy for Recurrent or Progressive Non-Small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile>

aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebc7-9s pdf, Zugriff am: 03 04 2012 2006.

Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Stand: 2012. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7 vii56-vii64.

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

Poggiani C, Hintringer K. Erlotinib for the 1st -line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with EGFR activating mutations. *Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA)* 2012; (3).

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

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

Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18 (10): 2095-103.

Socinski MA, Crowell R, Hensing TE, Langer CJ, Lilenbaum R, Sandler AB, Morris D. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 (3 Suppl): 277S-89S.

Thomas P, Dahan M, Riquet M, Massart G, Falcoz PE, Brouchet L, Le Pimpec BF, Doddoli C, Martinod E, Fadel E, Porte Pour La Societe Francaise De Chirurgie Thoracique Et Cardio-Vasculaire. [Practical issues in the surgical treatment of non-small cell lung cancer. Recommendations from the French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery] *Pratiques chirurgicales dans le traitement du cancer primitif non a petites cellules du poumon. Rev Mal Respir* 2008; 25 (8): 1031-6.

Xu C, Zhou Q, Wu YL. Can EGFR-TKIs be used in first line treatment for advanced non-small cell lung cancer based on selection according to clinical factors ? -- A literature-based meta-analysis. *J Hematol Oncol* 2012; 5 (1): 62.

Abbildungen aus de Marinis (2011)

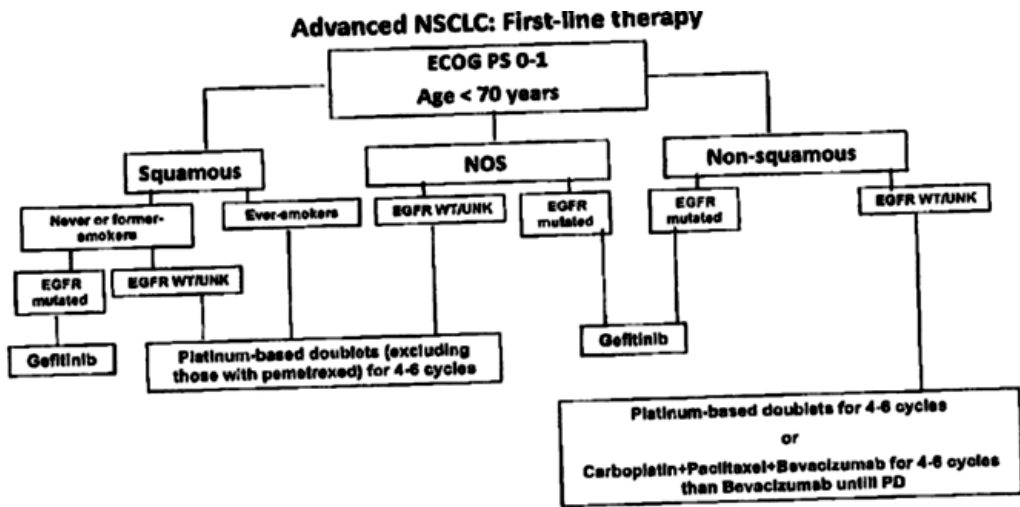


Fig. 1. Suggested algorithm for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NOS: not otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).

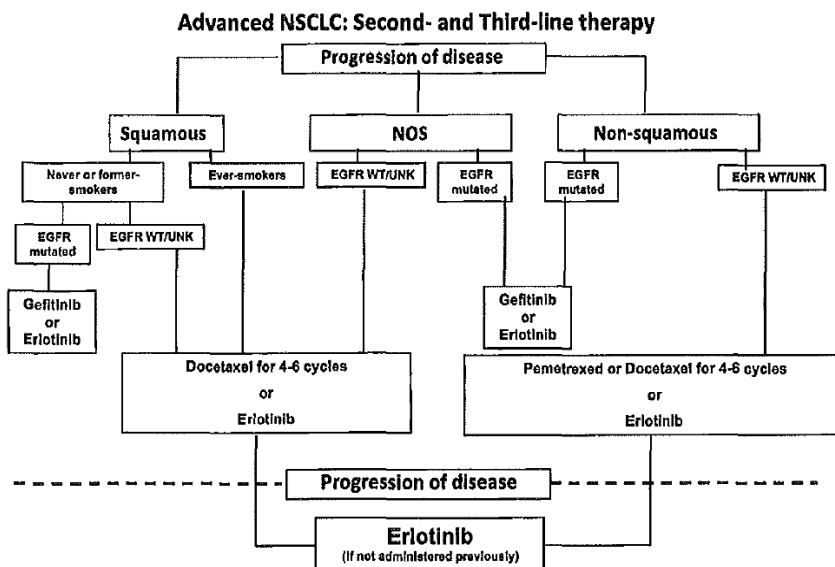


Fig. 3. Suggested algorithm for second- and third-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NOS: not otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).