



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2024-B-062-z Tislelizumab**

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

### Tislelizumab

[zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie]

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

|  |   |
|--|---|
| Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. | Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“. Ausgeschlossen wurden Arzneimittel zur Therapie eines NSCLC mit ALK-Translokation, BRAF-, EGFR-, Exon20-, HER-2, KRAS G12C-, METex14, ROS1- oder RET-Mutationen.  |
| Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.                             | nicht angezeigt   |
| Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen      | <b>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Afatinib: Beschluss vom 20.10.2016</li><li>• Atezolizumab: Beschluss vom 16.03.2018</li><li>• Nintedanib: Beschluss vom 18.06.2015</li><li>• Nivolumab: Beschlüsse vom 04.02.2016 und 20.10.2016</li><li>• Pembrolizumab: Beschluss vom 02.02.2017</li><li>• Trametinib: Beschluss vom 19.10.2017</li><li>• Ramucirumab: Beschluss vom 01.09.2016</li></ul> <b>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie</li></ul> |
| Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.         | Siehe systematische Literaturrecherche  |

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

**Tislelizumab**

**[zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie]**

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

**II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet**

**Wirkstoff  
ATC-Code  
Handelsname**

**Anwendungsgebiet**  
(Text aus Fachinformation)

Zu bewertendes Arzneimittel:

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| Tislelizumab<br>L01FF09<br>Tevimbra | Tevimbra als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben. |
|-------------------------------------|--|

**Chemotherapien:**

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| Cisplatin<br>L01XA01<br>Generisch | Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.  |
| Docetaxel<br>L01CD02<br>Generisch | <ul style="list-style-type: none"> <li>TAXOTERE ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt.</li> </ul>   |
| Etoposid<br>L01CB01<br>Riboposid  | Kombinationstherapie folgender Malignome: <ul style="list-style-type: none"> <li>Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index &gt; 80 %)</li> </ul> |
| Ifosfamid                         | Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome:   |

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

**Tislelizumab**

**[zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie]**

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

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| L01AA06<br>Holoxan                 | Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasieren Tumoren.  |
| Mitomycin<br>L01DC03<br>Generisch  | Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt:<br>- Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom.   |
| Paclitaxel<br>L01CD01<br>Generisch | Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC):<br>Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und / oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.   |
| Pemetrexed<br>L01BA04<br>Generisch | <ul style="list-style-type: none"><li>• Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist.</li><li>• Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.</li></ul> |
| Vindesin<br>L01CA03<br>Eldesine    | Kombinationschemotherapie:<br>Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).   |
| Vinorelbin<br>L01CA04<br>Generisch | Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).   |
| <b>Proteinkinase-Inhibitoren:</b>  |   |
| Afatinib                           | GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von:  |

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

### Tislelizumab

[zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie]

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

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| L01EB03<br>Giotrif                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platinbasierter Chemotherapie fortschreitet</li></ul>   |
| Erlotinib<br>L01EB02<br>generisch    | Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) <ul style="list-style-type: none"><li>• Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Bei Patienten mit Tumoren ohne aktivierende EGFR-Mutationen ist Tarceva angezeigt, wenn andere Therapieoptionen als ungeeignet erachtet werden.</li></ul>   |
| Nintedanib<br>L01EX09<br>Vargatef    | Vargatef wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.  |
| Osimertinib<br>L01EB04<br>Tagrisso   | TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur: <ul style="list-style-type: none"><li>• Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptro, EGFR).</li><li>• Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC.</li></ul>   |
| <b>Antikörper:</b>                   |  |
| Atezolizumab<br>L01FF05<br>Tecentriq | <ul style="list-style-type: none"><li>• Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC sollten vor der Therapie mit Tecentriq zudem auch bereits entsprechende zielgerichtete Therapien erhalten haben.</li><li>• Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1)</li></ul> |

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

### Tislelizumab

[zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie]

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

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| Nivolumab<br>L01FF01<br>Opdivo       | Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) <ul style="list-style-type: none"><li>• OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.</li></ul>  |
| Pembrolizumab<br>L01FF02<br>KEYTRUDA | <ul style="list-style-type: none"><li>• KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS <math>\geq</math> 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.</li></ul> |
| Ramucirumab<br>L01FG02<br>Cyramza    | Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.   |

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: 2024-B-062z (Tislelizumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 26. März 2024

## **Inhaltsverzeichnis**

|  |    |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis.....                             | 3  |
| 1 Indikation.....                                      | 5  |
| 2 Systematische Recherche.....                         | 5  |
| 3 Ergebnisse.....                                      | 6  |
| 3.1 Cochrane Reviews.....                              | 6  |
| 3.2 Systematische Reviews.....                         | 6  |
| 3.3 Leitlinien.....                                    | 16 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie..... | 39 |
| Referenzen.....  | 42 |

## Abkürzungsverzeichnis

|         |  |
|---------|--|
| AE      | Adverse event  |
| AFA     | Afatinib   |
| ALK     | Anaplastic Lymphoma Kinase   |
| ALT     | Alanin-Aminotransferase  |
| ASCO    | American Society of Clinical Oncology  |
| AST     | Aspartat-Aminotransferase  |
| ATEZO   | Atezolizumab   |
| AWMF    | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften                  |
| Bev     | Bevacizumab  |
| BSC     | Best supportive care   |
| CIS     | Cisplatin  |
| CNS     | Zentrales Nervensystem/central nervous system  |
| CrI     | Credibility Interval   |
| DOC     | Docetaxel  |
| ECOG-PS | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status  |
| EGFR    | Epidermal Growth Factor Receptor   |
| EORTC   | European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire |
| EPHPP   | Effective Public Health Practice Project Tool  |
| ERL     | Erlotinib  |
| ESMO    | European Society for Medical Oncology  |
| G-BA    | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| Gem     | Gemcitabin   |
| GIN     | Guidelines International Network   |
| GoR     | Grade of Recommendations   |
| GRADE   | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation                            |
| HR      | Hazard Ratio   |
| ICI     | Immune-Checkpoint Inhibitor  |
| k.A.    | Keine Angaben  |
| KI      | Konfidenzintervall   |
| LoE     | Level of Evidence  |
| M+      | mutation positive (EGFR)   |
| NGC     | National Guideline Clearinghouse   |
| NICE    | National Institute for Health and Care Excellence  |

|        |   |
|--------|---|
| NINTE  | Nintedanib                                  |
| NIVO   | Nivolumab                                   |
| NSCLC  | non-small cell lung cancer                  |
| OR     | Odds Ratio                                  |
| ORR    | Objective response rate                     |
| OS     | Overall Survival                            |
| PD-1   | anti-programmed cell death receptor 1       |
| PD-L1  | antiprogrammed cell death ligand            |
| PEM    | Pemetrexed                                  |
| PEMBRO | Pembrolizumab                               |
| PFS    | Progression Free Survival                   |
| Pt+B   | Platinum plus Bevacizumab                   |
| QoL    | Quality of Life                             |
| RCT    | Randomized Controlled Trial                 |
| RR     | Relatives Risiko                            |
| SQ     | Squamous                                    |
| SIGN   | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| TA     | Targeted Agent                              |
| TKI    | Tyrosinkinsaseinhibitor                     |
| TPS    | Tumor Proportion Score                      |
| TRAE   | Treatment related adverse event             |
| TRIP   | Turn Research into Practice Database        |
| TTP    | Time to Progression                         |
| VEGFR  | Vascular endothelial growth factor receptor |
| WHO    | World Health Organization                   |

## 1 Indikation

Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollten zudem zielgerichtete Therapien erhalten haben.

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 13.06.2023 durchgeführt, die folgende am 27.11.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2690 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Nachträglich wurden zwei aktualisierte Leitlinien der American Society of Clinical Oncology vom Februar 2024 und die aktualisierte S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie vom März 2024 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 16 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### Chen S et al., 2023 [2].

The benefit and risk of PD-1/PD-L1 inhibitors plus anti-angiogenic agents as second or later-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and single-arm meta-analysis of prospective clinical trials.

#### Fragestellung

to evaluate the efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors plus anti-angiogenic agents as second or later-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer.

#### Methodik

##### Population:

- advanced NSCLC

##### Intervention/Komparator:

- PD-1/PD-L1 inhibitors plus anti-angiogenic drugs as a second or later-line therapy

##### Endpunkte:

- objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and adverse events (AEs)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase and Web of Science databases as of January 13, 2023

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- MINORS Methodological items & Cochrane risk of bias instrument

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien/Charakteristika der Population/Studien:

- 19 studies involving 931 participants
- The studies were all published between 2019 and 2022. Three studies were randomized clinical trials, and 16 studies were non-comparative clinical trials

### Qualität der Studien:

|              | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|--------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Han 2021     | +   | ?                                       | +   | ?   | +  | +                                    | +          |
| Lu 2022      | +   | ?                                       | +   | +   | +  | +                                    | +          |
| Reckmap 2022 | +   | ?                                       | -   | ?   | +  | +                                    | +          |

TABLE 3 Quality assessment of the non-comparative single-arm clinical trials included in the meta-analysis.

| Study              | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 | Q5 | Q6 | Q7 | Q8 | Score† |
|--------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|--------|
| Herbst et al. (18) | 2  | 2  | 2  | 2  | 0  | 2  | 2  | 2  | 14     |
| Galffy et al. (19) | 2  | 2  | 2  | 2  | 0  | 2  | 0  | 2  | 12     |
| Bang et al. (20)   | 2  | 2  | 2  | 2  | 0  | 2  | 2  | 2  | 14     |
| Zhou et al. (21)   | 2  | 2  | 2  | 2  | 0  | 2  | 2  | 2  | 14     |
| Puri et al. (22)   | 2  | 2  | 2  | 2  | 0  | 2  | 2  | 1  | 13     |
| Pan et al. (23)    | 2  | 2  | 2  | 2  | 0  | 2  | 1  | 0  | 11     |
| Zhou et al. (24)   | 2  | 2  | 2  | 2  | 0  | 2  | 1  | 2  | 13     |
| Leal et al. (26)   | 2  | 2  | 2  | 2  | 0  | 2  | 2  | 1  | 13     |
| Fang et al. (27)   | 2  | 2  | 2  | 2  | 0  | 2  | 2  | 0  | 12     |
| Lv et al. (29)     | 2  | 2  | 2  | 2  | 0  | 2  | 1  | 2  | 13     |
| Lee et al. (31)    | 2  | 2  | 2  | 2  | 0  | 2  | 2  | 2  | 14     |
| Herzog et al. (32) | 2  | 2  | 2  | 2  | 0  | 2  | 2  | 1  | 13     |
| Gao et al. (33)    | 2  | 2  | 2  | 2  | 0  | 2  | 2  | 2  | 14     |
| Neal et al. (34)   | 2  | 2  | 2  | 2  | 0  | 2  | 2  | 2  | 14     |
| Gao et al. (35)    | 2  | 2  | 2  | 2  | 0  | 2  | 2  | 2  | 14     |
| Gao et al. (36)    | 2  | 2  | 2  | 2  | 0  | 2  | 2  | 2  | 14     |

Numbers Q1-Q8 in heading signified:

Q1: A clearly stated aim: the question addressed should be precise and relevant in the light of available literature.

Q2: Inclusion of consecutive patients: all patients potentially fit for inclusion (satisfying the criteria for inclusion) have been included in the study during the study period (no exclusion or details about the reasons for exclusion).

Q3: Prospective collection of data: data were collected according to a protocol established before the beginning of the study.

Q4: Endpoints appropriate to the aim of the study: unambiguous explanation of the criteria used to evaluate the main outcome which should be in accordance with the question addressed by the study. Also, the endpoints should be assessed on an intention-to-treat basis.

Q5: Unbiased assessment of the study endpoint: blind evaluation of objective endpoints and double-blind evaluation of subjective endpoints. Otherwise the reasons for not blinding should be stated.

Q6: Follow-up period appropriate to the aim of the study: the follow-up should be sufficiently long to allow the assessment of the main endpoint and possible adverse events.

Q7: Loss to follow up less than 5%: all patients should be included in the follow up. Otherwise, the proportion lost to follow up should not exceed the proportion experiencing the major endpoint.

Q8: Prospective calculation of the study size: information of the size of detectable difference of interest with a calculation of 95% confidence interval, according to the expected incidence of the outcome event, and information about the level for statistical significance and estimates of power when comparing the outcomes.

†The items are scored 0 (not reported), 1 (reported but inadequate) or 2 (reported and adequate).

### Studienergebnisse:

- In terms of tumor response, the pooled ORR and DCR were 22.4% (95% CI, 16.6-28.1%) and 76.8% (95% CI, 72.6-81.1%), respectively. With regard to survival analysis, the pooled PFS and OS were 5.20 (95% CI, 4.46-5.93) months and 14.09 (95% CI, 13.20-14.97) months, respectively. The pooled grade  $\geq 3$  adverse effect (AE) rate was 47.6% (95% CI, 33.1-62.0%)
  - **ORR:** Subgroup analysis revealed that the pooled ORR in patients who received PD-1 as immunotherapy was 25.8% (95% CI: 18.9%–32.7%), which was higher than that of patients receiving PD-L1 for treatment, with a statistical difference. The pooled ORR of patients receiving TKI as treatment was 19.8% (95% CI: 15.5%–24.1%). The pooled ORR of patients without EGFR mutation was 20.6% (95% CI: 15.6%–25.2%). The pooled ORR of patients receiving chemotherapy was 45.6% (95% CI: 38.1%–53.0%), which was higher than that of patients who did not receive chemotherapy, with a statistical difference
  - **DCR:** Subgroup analysis revealed that the pooled DCR in patients who received PD-1 as immunotherapy was 77.1% (95% CI: 72.0%–82.3%). The pooled DCR of patients receiving TKI as treatment was 76.1% (95% CI: 71.7%–80.4%). The pooled DCR of patients without EGFR mutation was 77.3% (95% CI: 73.5%–81.2%). The pooled DCR of patients receiving chemotherapy was 85.8% (95% CI: 80.5%–91.1%), which was higher than that of patients who did not receive chemotherapy, with a statistical difference.
  - **PFS:** Subgroup analysis revealed that the pooled median PFS in patients who received PD-1 as immunotherapy was 5.54 months (95% CI: 4.55–6.52). The pooled median PFS of patients receiving TKI as treatment was 4.80 months (95% CI: 4.09–5.51), which was shorter than that of patients who received recombinant human endostatin and bevacizumab as treatment, with a statistical difference. The pooled median PFS of patients without EGFR mutation was 5.03 months (95% CI: 4.47–5.59). The pooled median PFS of patients receiving chemotherapy was 7.20 months (95% CI: 5.85–8.85), which was higher than that of patients who did not receive chemotherapy, with a statistical difference
  - **AEs:** Subgroup analysis revealed that the pooled AE  $\geq$  grade 3 in patients who received PD-1 as immunotherapy was 52.9% (95% CI: 33.8%–71.9%). The pooled AE  $\geq$  grade 3 of patients receiving TKI as treatment was 53.7% (95% CI: 36.9%–70.5%). The pooled AE  $\geq$  grade 3 of patients without EGFR mutation was 45.7% (95% CI: 28.9%–62.4%). The pooled AE  $\geq$  grade 3 of patients receiving chemotherapy was 59.5% (95% CI: 51.4%–67.2%).

### **Fazit der Autoren**

PD-1/PD-L1 inhibitors plus anti-angiogenic agents has promising efficacy and safety as second or later-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer.

---

### **Wang Y et al., 2022 [12].**

Immune checkpoint inhibitors alone vs immune checkpoint inhibitors-combined chemotherapy for NSCLC patients with high PD-L1 expression: a network meta-analysis.

### **Fragestellung**

indirectly compared the effects of immune checkpoint inhibitors alone (ICI) and ICI-combined chemotherapy (chemo-ICI) in patients with non-small cell lung cancer who had high programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression.

## Methodik

### Population:

- NSCLC patients, representative of high PD-L1 expression

### Intervention/Komparator:

- Comparison of the ICI cohort with the chemotherapy cohort or chemo-ICI cohort with the chemotherapy cohort

### Endpunkte:

- ORR, PFS, OS and hazard ratios (HRs) and their 95% confidence intervals (CIs) for OS and PFS

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, Embase, and other databases from inception until March 2021

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien& Charakteristika der Population/Studien:

- Among the 22 RCTs, 11 were related to ICI alone versus chemotherapy (n = 3113 patients) and 11 were on chemo-ICI (n = 1176 patients).

### Qualität der Studien:

- The risk assessed by the risk of bias evaluation was within acceptable limits.

### Studienergebnisse:

- **Subgroup analysis treatment line (first-line treated/previously treated):** (...) In patients with NSCLC who had high PD-L1 expression and were treated previously, PFS, OS and ORR were not different between chemo-ICI and ICI. Based on the Bayesian ranking results, the probability of each treatment ranking further confirmed this result.
- **PD-1 inhibitor/PD-L1 inhibitor:** In patients with NSCLC who had high PD-L1 expression and were treated with a PD-1 inhibitor, significantly improved PFS (HR 0.63, 95% CI 0.43–0.92) and ORR (HR 1.8, 95% CI 1.1–3.1) were noticed in chemo-ICI when compared with IC. However, no significant differences were perceived in OS (HR 0.8, 95% CI 0.51–1.3). According to the Bayesian ranking results, the treatment ranking showed that patients receiving chemo-ICI may have better effects than those receiving ICI. In patients with NSCLC who had high PD-L1 expression and were treated with a PD-L1 inhibitor, PFS, OS and ORR were not different between chemo-ICI and ICI. Furthermore, the results were presented based on the probability of each treatment ranking.

## Fazit der Autoren

In summary, based on the results of our NMA, it could be stated that previously untreated patients with non-squamous NSCLC may show improved results if they accepted PD-1 treatment. Moreover, they may have longer progression-free survival and probably have more objective responses. In the future, the treatment of NSCLC is expected to get more precise, with a greater number of studies conducted on NSCLC patients under different situations. Our results provide evidence for the treatment of NSCLC patients with a high PD-L1 expression.

---

**Nagaraju C et al., 2022 [8].**

Overall Survival Prediction of Docetaxel-based Second-line Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.

**Fragestellung**

to estimate the overall survival (OS) of NSCLC based on randomized control trials which had compared docetaxel with kinase inhibitors, antineoplastic agents, and monoclonal antibodies as second-line chemotherapy for advanced NSCLC.

**Methodik**

Population:

- advanced NSCLC

Intervention:

- docetaxel-based second-line treatment

Komparator:

- Siehe Ergebnisse

Endpunkte:

- Hauptendpunkt: OS

Recherche/Suchzeitraum:

- Google Scholar, Science Direct, Scopus, PubMed, and the Cochrane library databases to conduct an extensive literature search for articles published between 2010 and 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- modified Jadad score

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 RCTs; 9738 patients

## Charakteristika der Population/Studien & Qualität der Studien:

**Table 1:** Characteristics of the selected randomized controlled trials for meta-analysis.

| No. of study | Study reference                             | No. of patients | Drug class-intervention | Intervention and dosage  | Treatment and dosage  | Jadad score |
|--------------|---|-----------------|-------------------------|--|---|-------------|
| 1            | Barlesi et al, <sup>13</sup> 2018           | 792             | 3                       | Avelumab 10 mg/kg/2W   | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3W                                      | 5           |
| 2            | Fehrenbacher et al, <sup>14</sup> 2016      | 287             | 1                       | Atezolizumab 1200 mg/3W  | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3W                                      | 5           |
| 3            | Garassino et al, <sup>15</sup> 2013         | 219             | 2                       | Erlotinib 150 mg/D   | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3W                                      | 6           |
| 4            | Garon et al, <sup>16</sup> 2014             | 1253            | 3                       | Ramucirumab 10 mg/kg/3W + Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3W               | Placebo + Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3W                            | 6           |
| 5            | Gerber et al, <sup>17</sup> 2018            | 597             | 3                       | Bavituximab 3 mg/kg/W + Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3W                 | Placebo + Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3W                            | 6           |
| 6            | Herbst et al, <sup>18</sup> 2015            | 689             | 3                       | Pembrolizumab 10 mg/kg/3W  | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3W                                      | 7           |
| 7            | Jänne et al, <sup>19</sup> 2017             | 510             | 2                       | Selumetinib 75 mg/0.5D + Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3W                | Placebo + Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3W                            | 5           |
| 8            | Kawaguchi et al, <sup>20</sup> 2014         | 301             | 2                       | Erlotinib 150 mg/D   | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3W                                      | 5           |
| 9            | Kubota et al, <sup>21</sup> 2015            | 596             | 1                       | S-1 80 mg/m <sup>2</sup> /D + cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup> /W            | Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> /3W + Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> /3W | 6           |
| 10           | Lee et al, <sup>22</sup> 2010               | 161             | 2                       | Gefitinib 250 mg/D   | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3W                                      | 7           |
| 11           | Manegold et al, <sup>23</sup> 2013          | 70              | 1                       | Cilengitide 600 mg/m <sup>2</sup> /0.5D                                    | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3W                                      | 5           |
| 12           | Ramlau et al, <sup>24</sup> 2012            | 913             | 2                       | (Ziv-)aflibercept 6 mg/kg/3W + Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3W          | Placebo + Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3W                            | 6           |
| 13           | Reck et al, <sup>9</sup> 2014               | 1314            | 2                       | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3W + Nintedanib 200 mg/0.5D                | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3W                                      | 6           |
| 14           | Rittmeyer et al, <sup>25</sup> 2016         | 850             | 1                       | Atezolizumab 1200 mg/3W  | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3W                                      | 7           |
| 15           | Rodrigues-Pereira et al, <sup>26</sup> 2011 | 211             | 1                       | Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> /3W + Carboplatin 5 mg/mL/min             | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3W + Carboplatin 5 mg/mL/min            | 5           |
| 16           | Socinski et al, <sup>27</sup> 2010          | 146             | 1                       | Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> /3W + Carboplatin 6 mg/mL/min             | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3W + Carboplatin 6 mg/mL/min            | 6           |
| 17           | Yoh et al, <sup>28</sup> 2016               | 157             | 3                       | Ramucirumab 10 mg/kg/3W + Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> /3W               | Placebo + Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3W                            | 5           |
| 18           | Pillai et al, <sup>29</sup> 2019            | 672             | 2                       | Ganetespiib 150 mg/m <sup>2</sup> /2W + Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3W | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3W                                      | 7           |

Drug class of intervention: 1: antineoplastic agent; 2: kinase inhibitors; 3: monoclonal antibodies; Treatment and dosage: W: week; D: day.

### Studienergebnisse:

- The Hedge's g value of antineoplastic agents was 0.11 (95% CI: -0.03–0.26), while for kinase inhibitors was 0.04 (95% CI: -0.10–0.17) and **monoclonal antibodies was 0.05 (95% CI: -0.02–0.13)**.
- Forest plot showed a clear though only slightly higher overall survival using docetaxel compared to those of the antineoplastic agents, kinase inhibitors, and **monoclonal antibodies**, due to the existence of moderate heterogeneity and lower impact.

### Fazit der Autoren

In a total of 9738 patients from 18 studies, the OS improved in patients who received docetaxel-based therapy as second-line treatment for advanced NSCLC than in those who received antineoplastic agents, kinase inhibitors, and monoclonal antibodies-based treatment. In the overall meta-analysis, patients in the standard treatment arm had a slightly better OS than those in the intervention treatment arm. It is a meta-analysis of clinical trials conducted before the era of immunotherapy and targeted therapy. We may infer that docetaxel-based second-line therapy for patients with advanced NSCLC is supported by this meta-analysis. As per our results, secondline treatment with docetaxel is more effective to enhance the OS of patients with advanced NSCLC compared to antineoplastic agents, monoclonal antibodies, and kinase inhibitors.

---

### Wu LG et al., 2021 [13].

The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors versus chemotherapy in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis.

#### Fragestellung

To assess the effectiveness and safety of programmed death-1 (PD-1)/PD ligand 1 (PD-L1) inhibitors versus chemotherapy as second-line or late-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC).

#### Methodik

##### Population:

- Patients with advanced NSCLC

##### Intervention:

- PD-1 or PD-L1 inhibitor alone (durvalumab, nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab or avelumab) irrespective of dosage and duration

##### Komparator:

- Chemotherapy (docetaxel) alone regardless of dosage and duration

##### Endpunkte:

- OS, PFS and ORR

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane Library databases from inception to March 2020

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs (4122 patients)

## Charakteristika der Population:

**Table 1**

Characteristics of the included randomized controlled trial.

| Study                              | Year | Trial phase | Line of treatment | Clinical stage | Experimental drugs         | Assay developer | Observation      | Randomization stratified by pathology | Randomization stratified by PD-L1 expression |
|------------------------------------|------|-------------|-------------------|----------------|----------------------------|-----------------|------------------|---------------------------------------|--|
| Rittmeyer et al <sup>[20]</sup>    | 2017 | III         | 2nd or later      | IIIB or IV     | Atezolizumab vs docetaxel  | DN, Zhou        | OS<br>PFS<br>ORR | YES                                   | YES  |
| Brahmer et al <sup>[16]</sup>      | 2015 | III         | 2nd or later      | IIIB or IV     | Nivolumab vs docetaxel     | JZ, Ma          | OS<br>PFS<br>ORR | NO                                    | YES  |
| Borghaei et al <sup>[15]</sup>     | 2015 | III         | 2nd or later      | IIIB or IV     | Nivolumab vs docetaxel     | LGJ, Wu         | OS<br>PFS<br>ORR | NO                                    | NO   |
| Barlesi et al <sup>[14]</sup>      | 2018 | III         | 2nd or later      | IIIB or IV     | Avelumab vs docetaxel      | JZ, Ma          | OS<br>PFS<br>ORR | YES                                   | YES  |
| Herbst et al <sup>[8]</sup>        | 2016 | IV/III      | 2nd or later      | IIIB or IV     | Pembrolizumab vs docetaxel | LGJ, Wu         | OS<br>PFS<br>ORR | YES                                   | YES  |
| Hida et al <sup>[19]</sup>         | 2018 | III         | 2nd or later      | NR             | Atezolizumab vs docetaxel  | LGJ, Wu         | OS<br>PFS<br>ORR | NO                                    | YES  |
| Wu et al <sup>[21]</sup>           | 2019 | III         | 2nd or later      | IIIB or IV     | Nivolumab vs docetaxel     | DN, Zhou        | OS<br>PFS<br>ORR | YES                                   | YES  |
| Fehrenbacher et al <sup>[17]</sup> | 2016 | II          | 2nd or later      | NR             | Atezolizumab vs docetaxel  | DN, Zhou        | OS<br>PFS<br>ORR | YES                                   | YES  |

NR=not reported, ORR=objective response rate, OS=overall survival, PFS=progression-free survival.

## Qualität der Studien:

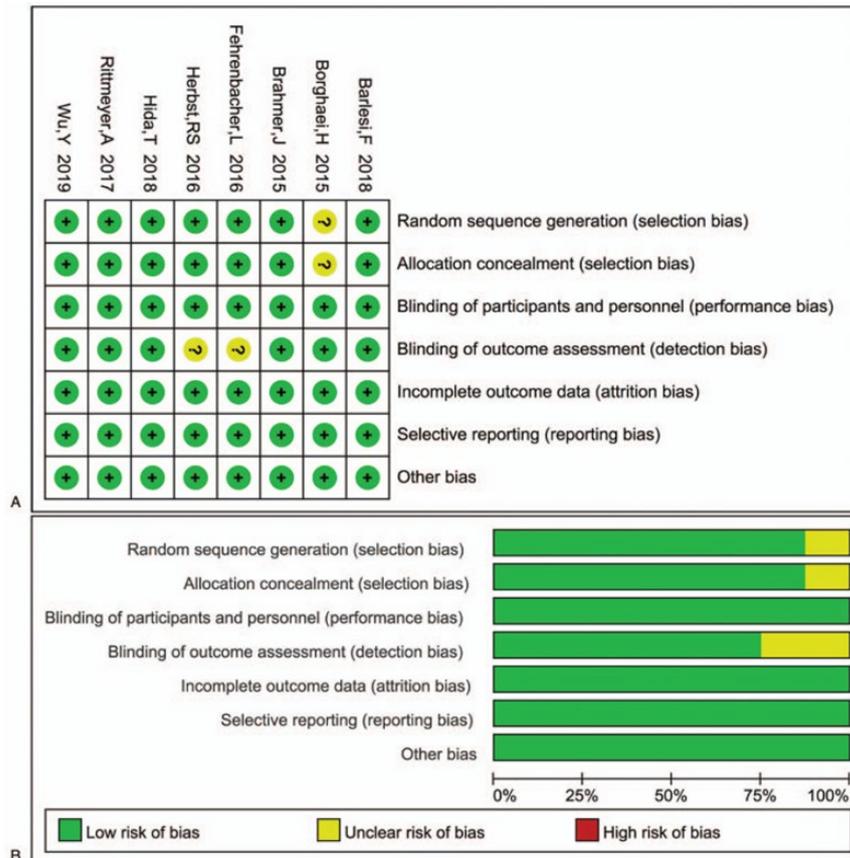
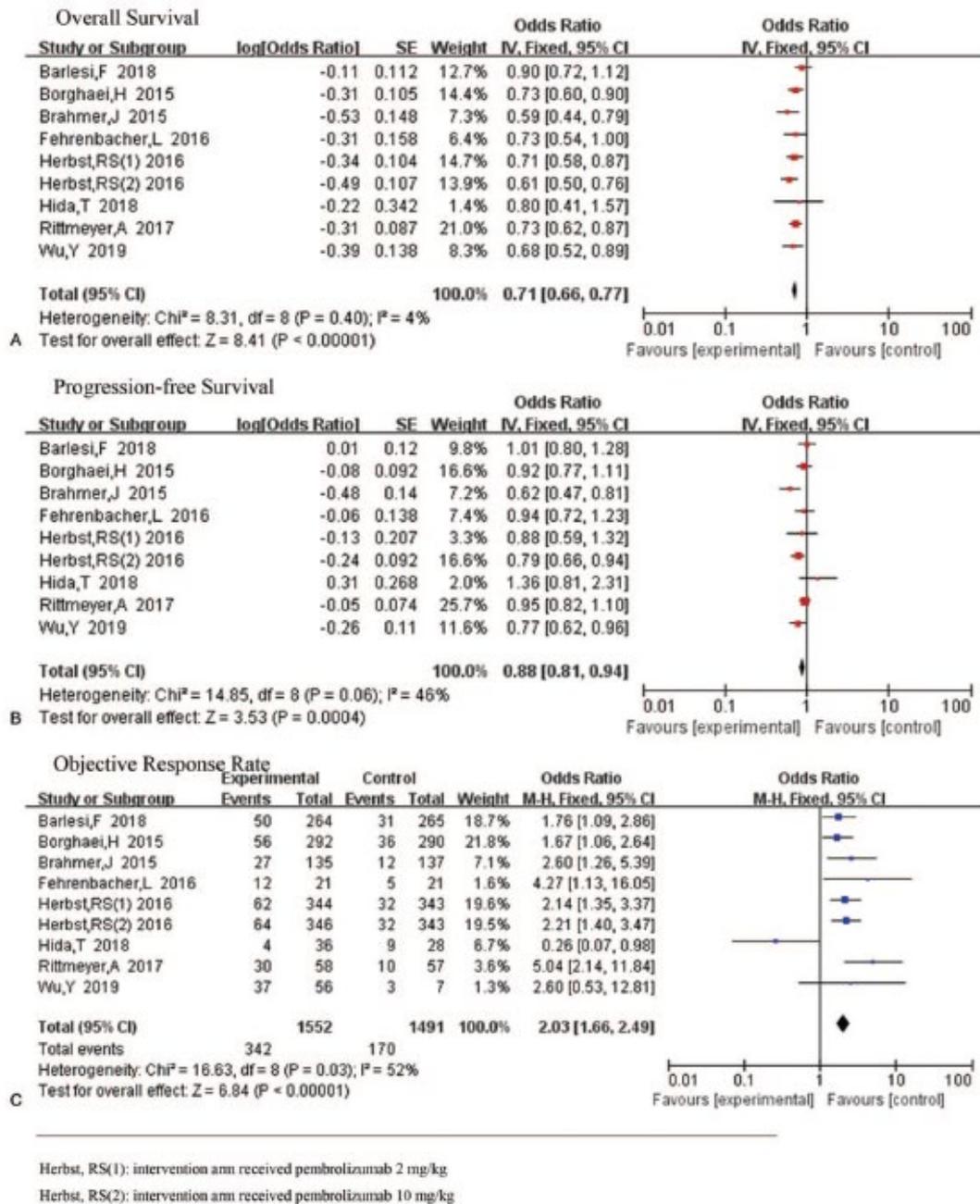


Figure 1. The risk of bias of included studies. A: Risk of bias summary. B: Risk of bias graph.

Studienergebnisse:



**Figure 3.** Hazard ratio of overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and objective response rate (ORR) for patients in intervention group compared with that in the control group. The effects of therapy were calculated using a fixed-effects model in A and using a random-effects model in B and C.

- The meta-analysis showed that PD-1/PD-L1 inhibitors could significantly improve overall survival (hazards ratio [HR] 0.71, 95% confidence interval [CI] 0.66–0.77,  $P < .001$ ), progression free survival (HR 0.88, 95%CI 0.81–0.94,  $P = .01$ ) and objective response rate (HR 2.03, 95% CI 1.66–2.49,  $P < .001$ ) compared with chemotherapy drugs.
- The incidence of side effects of any grade (HR 0.34, 95% CI 0.29–0.39,  $P < .001$ ) or grades 3 to 5 (HR 0.15, 95%CI 0.10–0.23,  $P < .001$ ) consistently showed that PD-1/PD-L1 inhibitors were safer than chemotherapy.

- Subgroup analysis based on tumor proportion score or pathology classification revealed that PD-1/PD-L1 inhibitors significantly improved overall survival compared with chemotherapy.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

As a second-line or late-line treatment, PD-1/PD-L1 inhibitors are safer and more effective than chemotherapy in patients with advanced NSCLC

*Methodische Anmerkung:* A visual inspection of the Begg funnel plot showed some asymmetry. All 8 trials were at the left side of the line (OR=1), indicating that there may be publication bias.

*SR mit vergleichbarer Fragestellung und Ergebnissen:*

- Wang et al., 2021 [11], Yang et al., 2021 [15]; Ma et al. 2021 [7], Wagner et al. 2020 [10], Yang et al. 2022 [14], Zhang et al. 2022 [16]; Bozcuk, H. et al., 2021 [1].

### 3.3 Leitlinien

---

#### Leitlinienprogramm Onkologie Leitlinie, 2024 [5,6].

*Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie;  
Langversion 3.0

#### Zielsetzung/Fragestellung

- Unterstützung von Ärzten, betroffenen Patienten und Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom bei medizinischen Entscheidungen durch evidenzbasierte und formal konsenterte Empfehlungen
- Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen
- flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Versorgung des Lungenkarzinoms
- Optimierung der Diagnosekette und der stadiengerechten Therapie sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv bzw. bei einer Metastasierung

Durch die Umsetzung dieser Ziele soll mittel- und langfristig die Mortalität der Patienten mit Lungenkarzinomen gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

Update - Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2019-2022

- Repräsentatives Gremium zutreffend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Jährliche Überprüfung der Aktualität. Gültig bis max. 2027 bzw. bis zur nächsten Aktualisierung

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Zu den unter Kapitel 3 aufgeführten Schlüsselfragen wurden systematische Recherchen durchgeführt. Da die Bearbeitung des Kapitels im Rahmen der Version 3 nicht abgeschlossen werden konnte, sondern dies erst im Rahmen der Aktualisierung zur Version 4 (2024) erfolgt, werden die Suchstrategien, Suchergebnisse sowie die Bewertung der eingeschlossenen Publikationen im Report zur Version 4 dokumentiert.
- Für zusätzlich berücksichtigte Arzneimittelstudien zu den Therapieempfehlungen in den Stadien SCLC und NSCLC wurde auf die Recherchen und Bewertungen zurückgegriffen, die im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) zur Verfügung standen (siehe Kapitel 11.1). Die Bewertungen erfolgten hier auf der Grundlage der GRADE-Systematik (siehe <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208779/> bzw. auch <https://www.ebm-netzwerk.de/de/serviceresourcen/ebm-glossar>) durch das OL-Office (Gregor Wenzel und Halina Kirsch). Diese Bewertung ist in den entsprechenden Evidenztabelle abgeildet

### LoE

- entsprechend der Vorgaben des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

### GoR

- Hinsichtlich der Stärke der aktualisierten Empfehlung (gekennzeichnet mit „2022“) werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (A/B/O), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln. Für die Empfehlungen, die nicht im Rahmen der Aktualisierung bearbeitet wurden (gekennzeichnet mit „2010“) gelten weiterhin die Empfehlungsgraduierung der Version aus 2010. Diese sieht vier Empfehlungsgrade (A/B/C/D) vor

**Tabelle 7: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018 und 2022**

| Empfehlungsgrad | Beschreibung      | Ausdrucksweise |
|-----------------|-------------------|----------------|
| A               | Starke Empfehlung | soll           |
| B               | Empfehlung        | sollte         |
| C               | Empfehlung offen  | kann           |

**Tabelle 8: Konsensusstärke**

| Konsensusstärke          | Prozentuale Zustimmung            |
|--------------------------|-----------------------------------|
| Starker Konsens          | > 95 % der Stimmberechtigten      |
| Konsens                  | > 75 – 95 % der Stimmberechtigten |
| Mehrheitliche Zustimmung | 50 – 75 % der Stimmberechtigten   |
| Dissens                  | < 50 % der Stimmberechtigten      |

## Empfehlungen

### Systemtherapie (Zweitlinie) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

| 8.84                           | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2024 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>    | NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Kombinations-Chemotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie soll eine Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten angeboten werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>1b</b> | <a href="#">[1003]</a> , <a href="#">[1004]</a> , <a href="#">[1005]</a> , <a href="#">[1006]</a> , <a href="#">[1007]</a> , <a href="#">[810]</a> , <a href="#">[1008]</a>  |              |
|                                | Starker Konsens  |              |

| 8.85                           | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2024 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>    | NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und ohne Kontraindikationen gegenüber einer Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie, soll ein PD1-bzw. PD-L1 Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>1b</b> | <a href="#">[810]</a>  |              |
|                                | Starker Konsens  |              |

| 8.86      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2024 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ und ECOG 0-2 ohne Kontraindikation, die in der Erstlinie einen Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie erhalten haben, sollte für die Zweitlinie eine platinbasierte Chemotherapie angeboten werden.<br>Therapieoptionen sind: Cis-oder Carboplatin + Taxan oder Gemcitabine oder Vinorelbin. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

| 8.87                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2024 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b>   | <p>Bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit ECOG 2 ohne Kontraindikationen gegenüber einer Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atezolizumab oder Nivolumab (unabhängig vom PD-L1 Status oder</li> <li>• Pembrolizumab (PD-L1 <math>\geq 1\%</math>)</li> </ul> <p>in der Zweitlinientherapie angeboten werden.</p> |              |
| Level of Evidence<br><b>5</b> |  |              |
|                               | Starker Konsens  |              |

| 8.88                           | Evidenzbasierte Empfehlung  | geprüft 2024 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b>    | <p>NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit/ohne Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und ohne Kontraindikationen gegen einen Angiogenese-Inhibitor sollte eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel +/- Ramucirumab angeboten werden.</p> <p>Eine Drittlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten, mit einer Monotherapie wie Gemcitabine oder Vinorelbine, kann bei gutem ECOG (0-1) angeboten werden</p> |              |
| Level of Evidence<br><b>1b</b> | <a href="#">[1008]</a>  |              |
|                                | Konsens   |              |

| 8.89                           | Evidenzbasierte Empfehlung  | geprüft 2024 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b>    | <p>Bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV, die als Zweitlinientherapie eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, kann Docetaxel +/- Ramucirumab angeboten werden.</p> |              |
| Level of Evidence<br><b>1b</b> | <a href="#">[810]</a> , <a href="#">[1009]</a>  |              |
|                                | Starker Konsens   |              |

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

| 8.102                          | Evidenzbasierte Empfehlung  | geprüft 2024 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b>    | NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV mit ECOG 0-2 ohne Kontraindikationen sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden. Diese richtet sich nach der erfolgten Erstlinientherapie. |              |
| Level of Evidence<br><b>1b</b> | <a href="#">[1063]</a> , <a href="#">[1064]</a> , <a href="#">[1065]</a> , <a href="#">[1009]</a> , <a href="#">[1010]</a> , <a href="#">[1066]</a> , <a href="#">[1067]</a> , <a href="#">[1068]</a>             |              |
|                                | Starker Konsens   |              |

| 8.103                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2024 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b>    | NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ und ECOG 0-2 ohne Kontraindikationen, die in der Erstlinie Atezolizumab oder Cemiplimab oder Pembrolizumab, erhalten haben, sollte für die Zweitlinie eine platinbasierte Chemotherapie angeboten werden.<br>Therapieoptionen sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cis- oder Carboplatin, Pemetrexed, Gemcitabin oder Vinorelbin</li> <li>• Carboplatin, (nab-) Paclitaxel <math>\pm</math> Bevacizumab</li> </ul> |              |
| Level of Evidence<br><b>1b</b> | <a href="#">[1069]</a> , <a href="#">[1065]</a>  |              |
|                                | Starker Konsens  |              |

| 8.104                          | Evidenzbasierte Empfehlung  | geprüft 2024 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b>    | NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV, die in der Erstlinie eine Immunchemotherapie erhalten haben, sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden.<br>Therapieoptionen sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel <math>\pm</math> Nintedanib oder Ramucirumab</li> <li>• Pemetrexed</li> </ul> |              |
| Level of Evidence<br><b>1b</b> |   |              |
|                                | Starker Konsens   |              |

Systemtherapie bei Patienten mit aktivierender Mutation des EGF-Rezeptors (ECOG 0-4)

| 8.107                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2024 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>    | Bei NSCLC Stadium IV und Vorliegen einer typischen aktivierenden EGFR-Mutation (del 19, L858R) soll Patienten mit ECOG 0-2 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.  |              |
| Level of Evidence<br><b>1a</b> | <a href="#">[1094]</a> , <a href="#">[1095]</a> , <a href="#">[1096]</a> , <a href="#">[1097]</a> , <a href="#">[1098]</a> , <a href="#">[1099]</a> , <a href="#">[1100]</a> , <a href="#">[1101]</a> , <a href="#">[1102]</a> , <a href="#">[1103]</a> , <a href="#">[1104]</a> , <a href="#">[1105]</a> , <a href="#">[1106]</a> |              |
|                                | Starker Konsens  |              |

| 8.108                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2024 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b>    | Bei NSCLC Stadium IV sollte bei Exon 19 deletierten Tumoren aufgrund der Überlebensdaten bevorzugt Osimertinib in der Erstlinientherapie angeboten werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>1b</b> | <a href="#">[1107]</a>   |              |
|                                | Starker Konsens  |              |

| 8.109     | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2024 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Bei NSCLC Stadium IV mit L858R-Mutationen sollte aufgrund der Überlebens- und/oder Wirksamkeitsdaten die Auswahl des Erstlinien-TKI von Effektivität und Toxizität der zugelassenen TKI (Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab, Erlotinib in Kombination mit Ramucirumab) abhängig gemacht werden. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

| 8.110     | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2024 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Bei NSCLC Stadium IV und Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation sollte bei Patienten mit ECOG 3 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

|              |   |                     |
|--------------|---|---------------------|
| <b>8.111</b> | <b>Konsensbasierte Empfehlung</b>   | <b>geprüft 2024</b> |
| <b>EK</b>    | Bei NSCLC Stadium IV und Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation kann bei Patienten mit ECOG 4 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden. |                     |
|              | Starker Konsens   |                     |

|                                |   |                     |
|--------------------------------|---|---------------------|
| <b>8.112</b>                   | <b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>   | <b>geprüft 2024</b> |
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b>    | Patienten mit NSCLC Stadium IV und uncommon mutations im EGFR der Gruppe 1 sollte die Behandlung mit den EGFR-TKI Osimertinib oder Afatinib angeboten werden. |                     |
| Level of Evidence<br><b>3b</b> | <a href="#">[1105]</a> , <a href="#">[1108]</a> , <a href="#">[1109]</a>  |                     |
|                                | Starker Konsens   |                     |

|                                |  |                     |
|--------------------------------|--|---------------------|
| <b>8.113</b>                   | <b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>  | <b>geprüft 2024</b> |
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>    | Bei Patienten mit NSCLC Stadium IV mit EGFR T790M soll die Behandlung mit dem EGFR-TKI Osimertinib angeboten werden. |                     |
| Level of Evidence<br><b>1b</b> | <a href="#">[1110]</a>   |                     |
|                                | Starker Konsens  |                     |

|                                |  |                     |
|--------------------------------|--|---------------------|
| <b>8.114</b>                   | <b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>  | <b>geprüft 2024</b> |
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>    | Bei NSCLC Stadium IV mit Exon-20-Insertionsmutation soll nach Versagen einer platinhaltigen Erstlinienkombinationstherapie eine zielgerichtete Behandlung angeboten werden - zugelassen derzeit (02/2022) ist Amivantamab. |                     |
| Level of Evidence<br><b>3a</b> | <a href="#">[1111]</a>   |                     |
|                                | Starker Konsens  |                     |

**8.6.4.2 Resistenzmechanismen auf Erst-/Zweit-Generations-TKI vs. Drittgenerations-TKI und entsprechende Zweitlinientherapie bei EGFR mutierten Patienten**

| 8.115                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2024 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>    | Bei NSCLC Stadium IV mit Nachweis einer erworbenen EGFR-TKI-Resistenz durch Akquisition einer EGFR-T790M-Mutation und wenn Osimertinib nicht in der Erstlinie eingesetzt wurde, soll eine Therapie mit Osimertinib angeboten werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>1b</b> | <a href="#">[1117]</a> , <a href="#">[1132]</a>  |              |
|                                | Starker Konsens  |              |

| 8.116     | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2024 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Bei Nachweis von Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten EGFR positive NSCLC-Patienten Stadium IV in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

| 8.117     | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2024 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Bei oligoproredienten Fällen sollte eine adäquate Bildgebung und ZNS-MRT erfolgen und die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden.<br>Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS-Metastasen sollte eine adäquate Bildgebung von ZNS-Metastasen in regelmäßigen Abständen, z.B. alle 6 oder 12 Monate auch bei asymptomatischen Patienten erfolgen. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

| 8.118     | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2024 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Bei fehlendem Nachweis einer erworbenen EGFR-T790M-Mutation und fehlendem Nachweis von weiteren therapierbaren genetischen Alterationen sollte bei EGFR+ NSCLC Stadium IV analog zur Erstlinientherapie bei Wildtyp-Patienten vorgegangen werden. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

| 8.119     | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2024 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Als Chemoimmuntherapie kann bei Patienten mit ECOG 0-1 insbesondere eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab angeboten werden. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

| 8.120     | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2024 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Im Falle einer SCLC-Transformation sollte eine Therapie mit Platin-Etoposid erwogen werden. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

**Tabelle 30: Empfehlungen zu Biopsie und Rebiopsie bei einer akquirierten EGFR-TKI-Resistenz**

| Empfehlungen zu Biopsie und Rebiopsie bei einer akquirierten EGFR-TKI-Resistenz (siehe Kapitel 6.6.10)   |  |
|--|--|
| Bei akquirierter EGFR-TKI-Resistenz sowie akquirierter Resistenz nach ALK-, ROS1- oder RET-Inhibitor-Therapie sollte eine Gewinnung von Tumorzellmaterial zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.               |  |
| Bei akquirierter TKI-Resistenz und negativer Biopsie oder klinisch nicht vertretbarer Biopsie in Bezug auf den Resistenzmechanismus sollte ergänzend eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden. |  |

## Systemtherapie bei Patienten mit ALK-Translokation (ECOG 0-4)

| 8.121                          | Evidenzbasierte Empfehlung  | geprüft 2024 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>    | Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie die Therapie mit einem zugelassenen ZNS-wirksamen ALK-Inhibitor (bevorzugt Alectinib, Brigatinib oder Lorlatinib) angeboten werden.  |              |
| Level of Evidence<br><b>1b</b> | <a href="#">[1146]</a> , <a href="#">[1147]</a> , <a href="#">[1148]</a> , <a href="#">[1149]</a> , <a href="#">[1150]</a> , <a href="#">[1151]</a> , <a href="#">[1152]</a> , <a href="#">[1153]</a> , <a href="#">[1154]</a> , <a href="#">[1155]</a> , <a href="#">[1156]</a> , <a href="#">[1157]</a> |              |
|                                | Starker Konsens   |              |

| 8.122     | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2024 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Bei akquirierter Resistenz auf einen ALK-Inhibitor sollte eine umfassende Resistenztestung erfolgen. Das Ergebnis der Resistenztestung sollte bei der Auswahl des nachfolgenden ALK-Inhibitors berücksichtigt werden. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

### 8.6.5.2 Zweitlinientherapie nach Versagen einer platinbasierten Standardchemotherapie

| 8.123                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2024 |
|--------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>    | ALK positiven NSCLC-Patienten Stadium IV mit Progress nach platinbasierter Standardchemotherapie, die in der Erstlinie keinen ALK-Inhibitor erhalten haben, soll ein ALK-Inhibitor analog der empfohlenen Erstlinientherapie angeboten werden.<br><br>(siehe <a href="#">Kapitel 8.6.5.1</a> ) |              |
| Level of Evidence<br><b>1b</b> | <a href="#">[1159]</a> , <a href="#">[1093]</a> , <a href="#">[1160]</a>   |              |
|                                | Starker Konsens  |              |

### 8.6.5.3 Therapie nach Crizotinib-Versagen

| 8.124                          | Evidenzbasierte Empfehlung  | geprüft 2024 |
|--------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>    | ALK-Inhibitoren der zweiten oder dritten Generation sollen ALK-positiven NSCLC-Patienten Stadium IV bei Crizotinib-Versagen angeboten werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>1b</b> | <a href="#">[1161]</a>  |              |
|                                | Starker Konsens   |              |

| 8.125     | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2024 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Bei NSCLC Stadium IV mit akquirierter ALK-TKI-Resistenz sollte vor Wechsel der Systemtherapie eine Gewebebiopsie und/oder eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

| 8.126     | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2024 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potenziell therapierbar sind, sollten ALK positive NSCLC-Patienten Stadium IV in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potenziell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

#### 8.6.5.4 Therapie nach Versagen von Zweit- und Drittgenerations-ALK-Inhibitoren

|           |   |              |
|-----------|---|--------------|
| 8.127     | <b>Konsensbasierte Empfehlung</b>   | geprüft 2024 |
| <b>EK</b> | Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

|                                |   |              |
|--------------------------------|---|--------------|
| 8.128                          | <b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>   | geprüft 2024 |
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>    | Bei ALK+ NSCLC-Patienten Stadium IV mit Versagen eines Zweitgeneration-TKI (Ceritinib, Alectinib, Brigatinib) soll die Behandlung mit dem Drittgenerations-ALK-Inhibitor Lorlatinib angeboten werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>1b</b> | <a href="#">[1170]</a>  |              |
|                                | Starker Konsens   |              |

|           |  |              |
|-----------|--|--------------|
| 8.129     | <b>Konsensbasierte Empfehlung</b>  | geprüft 2024 |
| <b>EK</b> | Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten ALK+ NSCLC-Patienten Stadium IV in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden. |              |
|           | Konsens  |              |

#### 8.6.5.5 Therapie nach Versagen der zugelassenen ALK-Inhibitoren

|           |   |              |
|-----------|---|--------------|
| 8.130     | <b>Konsensbasierte Empfehlung</b>   | geprüft 2024 |
| <b>EK</b> | Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden.<br><br>Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS-Metastasen sollte bei ALK + Tumoren eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten, alle 3-9 Monate erfolgen. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

|           |  |              |
|-----------|--|--------------|
| 8.131     | <b>Konsensbasierte Empfehlung</b>  | geprüft 2024 |
| <b>EK</b> | Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten ALK+ NSCLC-Patienten Stadium IV in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

|                                |   |              |
|--------------------------------|---|--------------|
| 8.132                          | <b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>   | geprüft 2024 |
| Empfehlungsgrad<br><b>B/0</b>  | Nach Ausschöpfen der molekular zielgerichteten Therapieoptionen sollte bei ALK+ NSCLC-Patienten Stadium IV analog zur Erstlinientherapie Wildtyp vorgegangen werden.<br><br>Als Chemotherapie hat Pemetrexed die höchste intrinsische Effektivität bei ALK+ Tumoren. Als Chemoimmuntherapie kann eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab (IMpower150) angeboten werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>2b</b> | <a href="#">[1159]</a> , <a href="#">[971]</a> , <a href="#">[1033]</a>   |              |
|                                | Starker Konsens   |              |

### 8.6.14 Flowcharts zum NSCLC Stadium IV

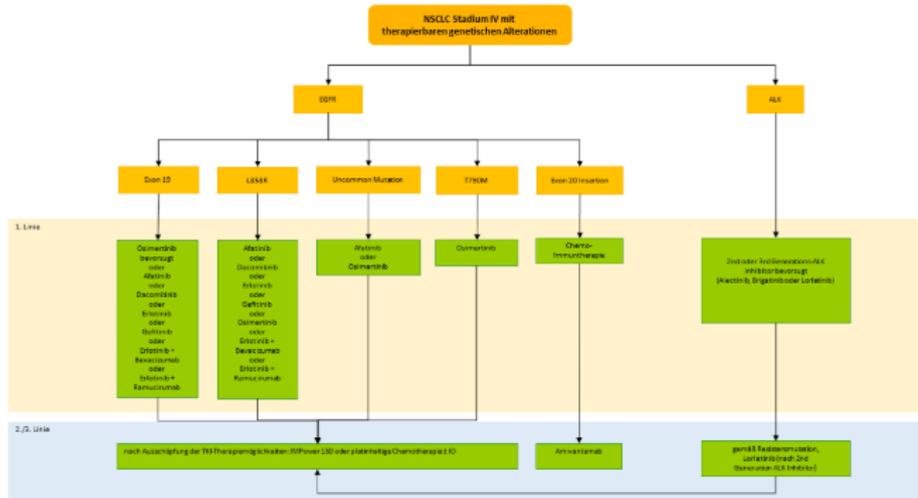


Abbildung 18: Flowchart NSCLC IV mit therapierbaren Treiber Mutationen - EGFR & ALK

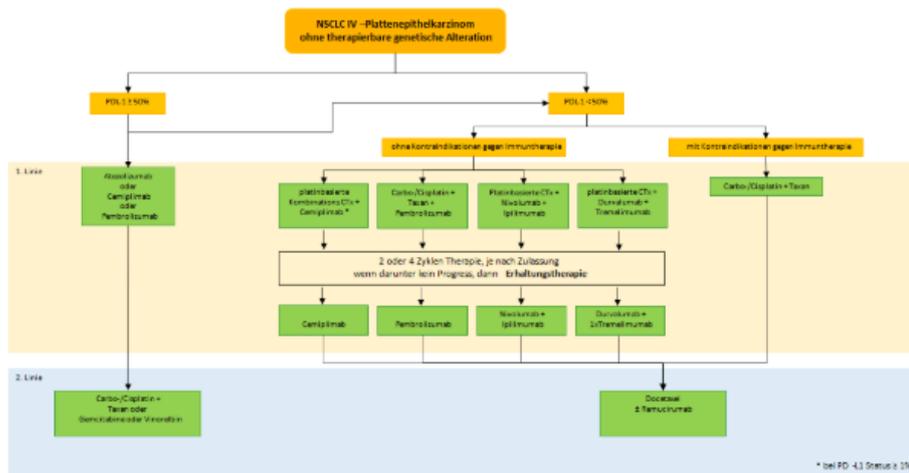


Abbildung 20: Flowchart NSCLC IV Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare Treiber Mutationen

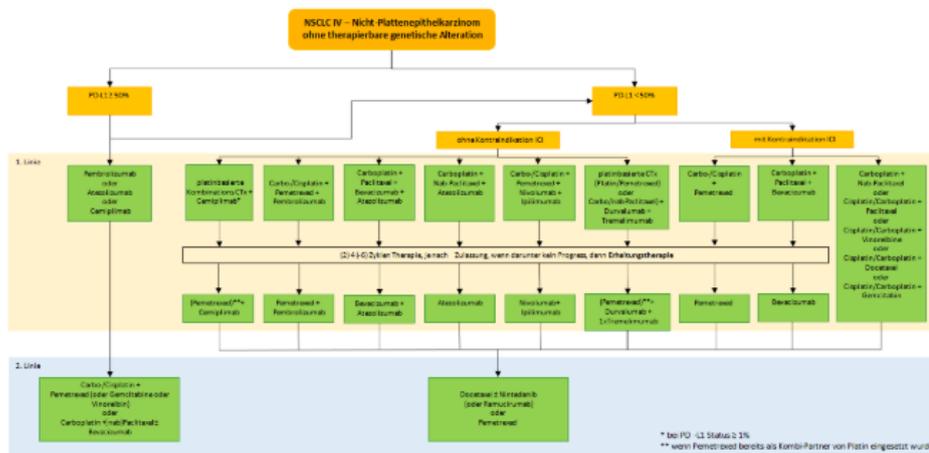


Abbildung 21: Flowchart NSCLC IV Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alteration (modifiziert 2024)

---

**National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [9].**

Lung cancer: diagnosis and management.

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

This guideline covers diagnosing and managing non-small-cell and small-cell lung cancer. It aims to improve outcomes for patients by ensuring that the most effective tests and treatments are used, and that people have access to suitable palliative care and follow-up.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- Last updated: 26 July 2023

LoE/ GoR

- RCTs and quasi-randomised controlled trials were quality assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool. Other study were quality assessed using the ROBINS-I too
- Systematic reviews were quality assessed using the ROBIS tool, with each classified into one of the following three groups (High, Moderate, Low)
- A modified version of the standard GRADE approach for pairwise interventions was used to assess the quality of evidence across the network meta-analyses

**Empfehlungen**

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

- **Squamous non-small-cell lung cancer → No targetable mutations, PD-L1 less than 50%:**

For people who have disease progression after initial treatment with platinum double chemotherapy, recommended treatment options are:

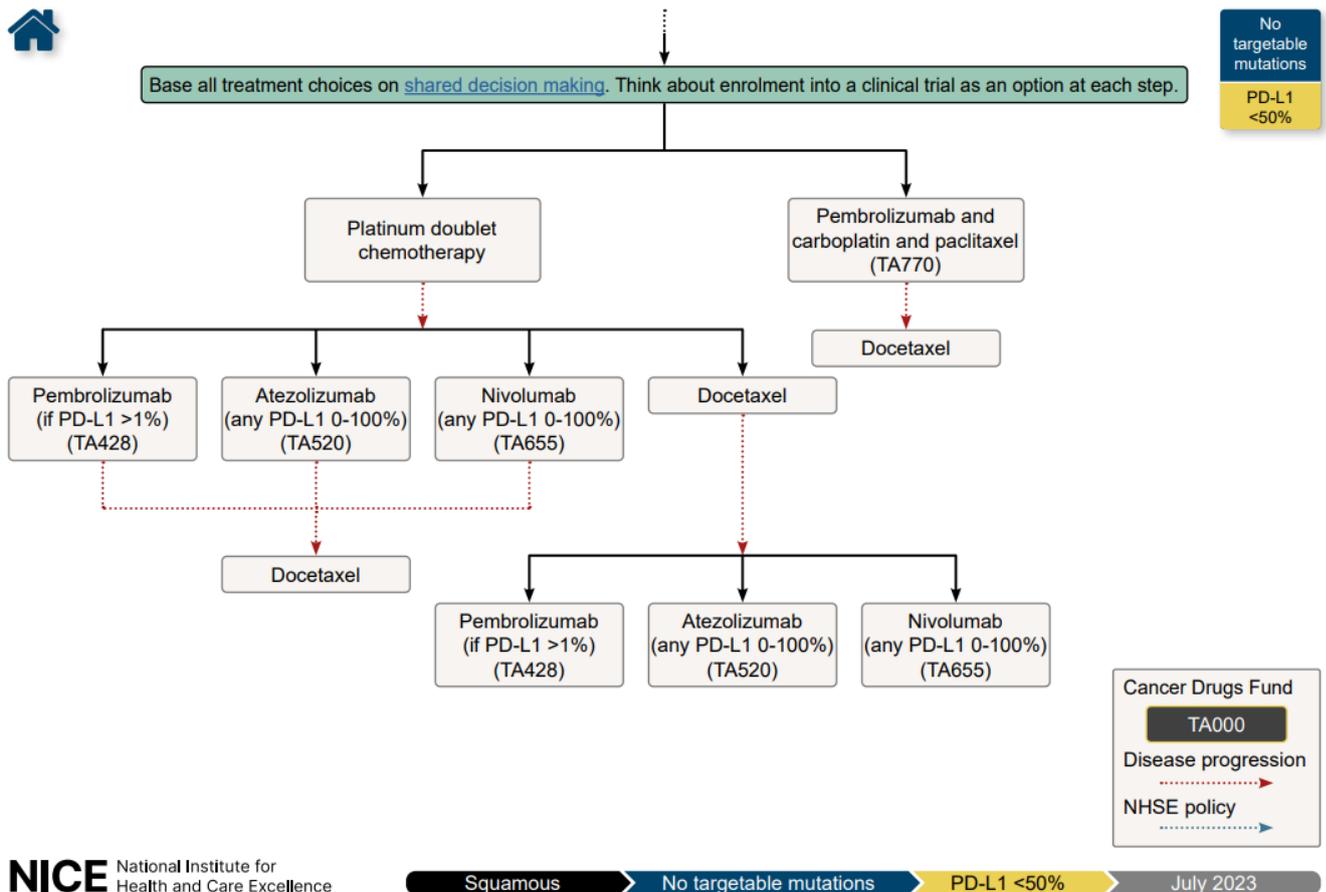
- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#) (if PD-L1 above 1%)  
or
- the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab](#) (any PD-L1 0% to 100%) or
- the [NICE technology appraisal guidance on nivolumab](#) (any PD-L1 0% to 100%)  
or
- docetaxel.

For people who have had initial treatment with platinum doublet chemotherapy and who have disease progression after treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#), [atezolizumab](#) or [nivolumab](#), the only recommended treatment option is docetaxel.

For people who have had initial treatment with platinum doublet chemotherapy and who have disease progression after treatment with docetaxel, recommended treatment options are:

- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#) (if PD-L1 above 1%)  
or
- the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab](#) (any PD-L1 0% to 100%) or
- the [NICE technology appraisal guidance on nivolumab](#) (any PD-L1 0% to 100%).

For people who have disease progression after initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel](#), the only recommended treatment option is docetaxel.

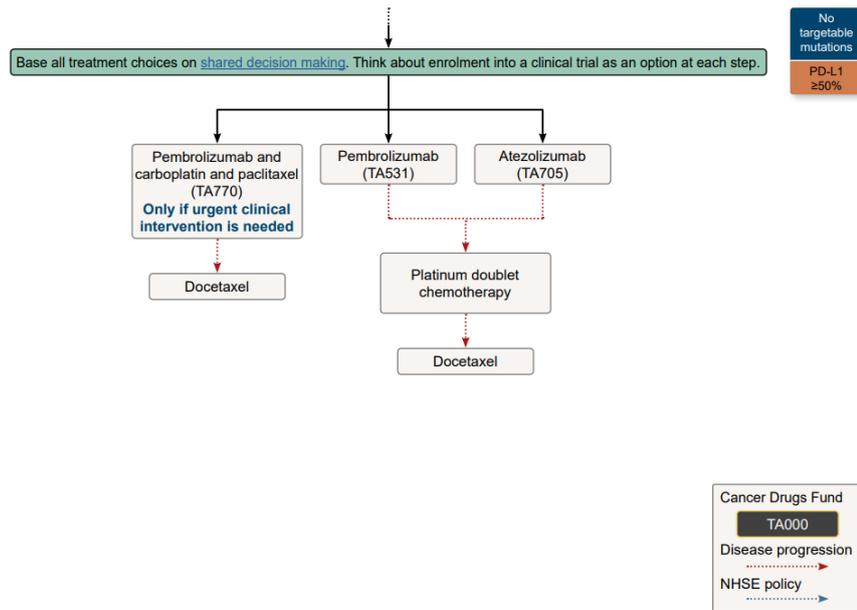


- Squamous non-small-cell lung cancer → No targetable mutations, PD-L1 50% or higher

For people who have disease progression after initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel](#), the only recommended treatment option is docetaxel.

For people who have disease progression after initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#) or [atezolizumab](#), the only recommended treatment option is platinum doublet chemotherapy.

For people who have disease progression after platinum doublet chemotherapy, the only recommended treatment option is docetaxel.



- **Non-squamous non-small-cell lung cancer → No targetable mutations, PD-L1 less than 50%**

For people who have disease progression after initial treatment with platinum doublet chemotherapy, the [NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin](#), pemetrexed and carboplatin, or after pemetrexed maintenance, recommended treatment options are:

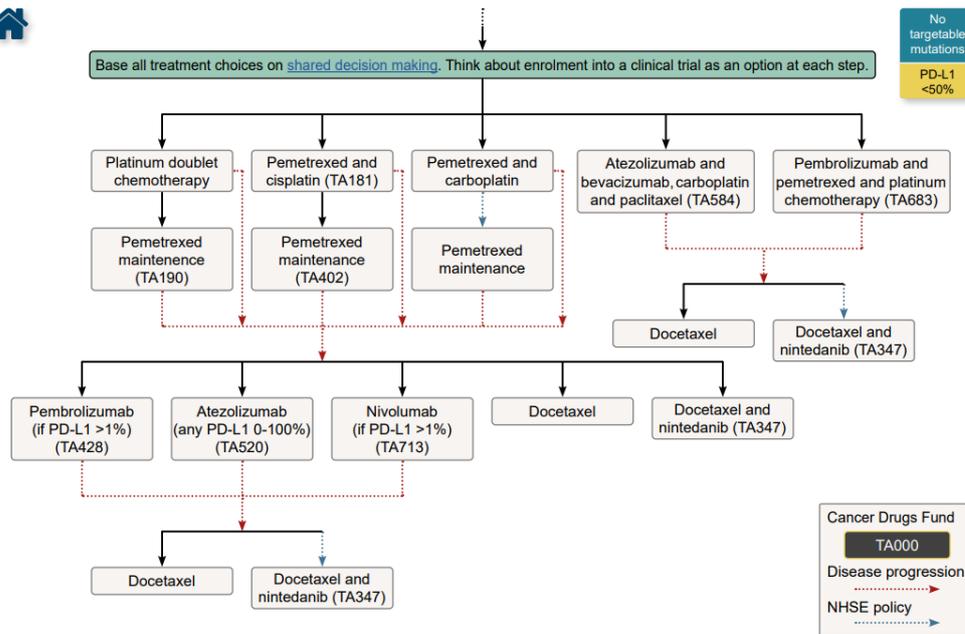
- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#) (if PD-L1 above 1%)  
or
- the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab](#) (any PD-L1 0% to 100%) or
- the [NICE technology appraisal guidance on nivolumab](#) (if PD-L1 above 1%) or
- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#).

For people who have disease progression after treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#), [atezolizumab](#) or [nivolumab](#), recommended treatment options are:

- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).

For people who have disease progression after initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab and bevacizumab, carboplatin and paclitaxel](#) or [pembrolizumab and pemetrexed and platinum chemotherapy](#), recommended treatment options are:

- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).



NICE National Institute for Health and Care Excellence

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

- **Non-squamous non-small-cell lung cancer → No targetable mutations, PD-L1 50% or higher**

For people who have disease progression after initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab and pemetrexed and platinum chemotherapy](#), recommended treatment options are:

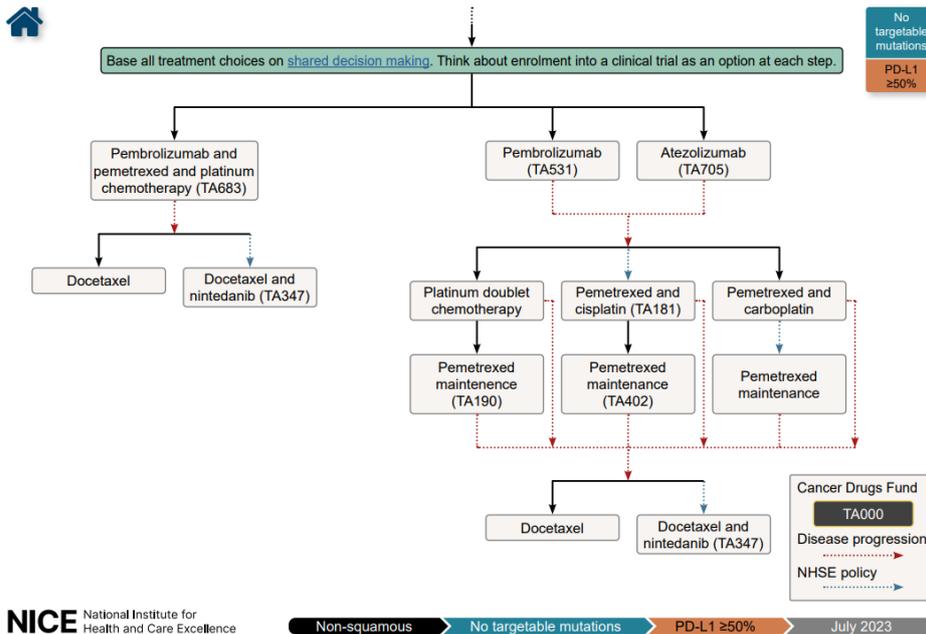
- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).

For people who have disease progression after initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#) or [atezolizumab](#), recommended treatment options are:

- platinum doublet therapy or
- the [NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin](#) (NHS England policy) or
- pemetrexed and carboplatin.

For people who have disease progression after treatment with platinum doublet chemotherapy, the [NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin](#), pemetrexed and carboplatin, or after pemetrexed maintenance, recommended treatment options are:

- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).



**NICE** National Institute for Health and Care Excellence

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

For people who have disease progression after initial treatment with platinum doublet chemotherapy, recommended treatment options are:

- the [NICE technology appraisal guidance on afatinib](#) or
- the [NICE technology appraisal guidance on erlotinib](#).

For people who are T970M positive and have disease progression after initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on afatinib](#), [dacomitinib](#), [erlotinib](#) or [gefitinib](#), the only recommended treatment option is the [NICE technology appraisal guidance on osimertinib](#).

For people who have disease progression after initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on afatinib](#), [dacomitinib](#), [erlotinib](#), [gefitinib](#) or [osimertinib](#), or after follow-up treatment with [osimertinib](#) (for people who are T970M positive), recommended treatment options are:

- platinum doublet chemotherapy or
- the [NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin](#) (NHS England policy) or
- pemetrexed and carboplatin or

- the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab and bevacizumab, carboplatin and paclitaxel](#).

For people who have disease progression after treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab and bevacizumab, carboplatin and paclitaxel](#), recommended treatment options are:

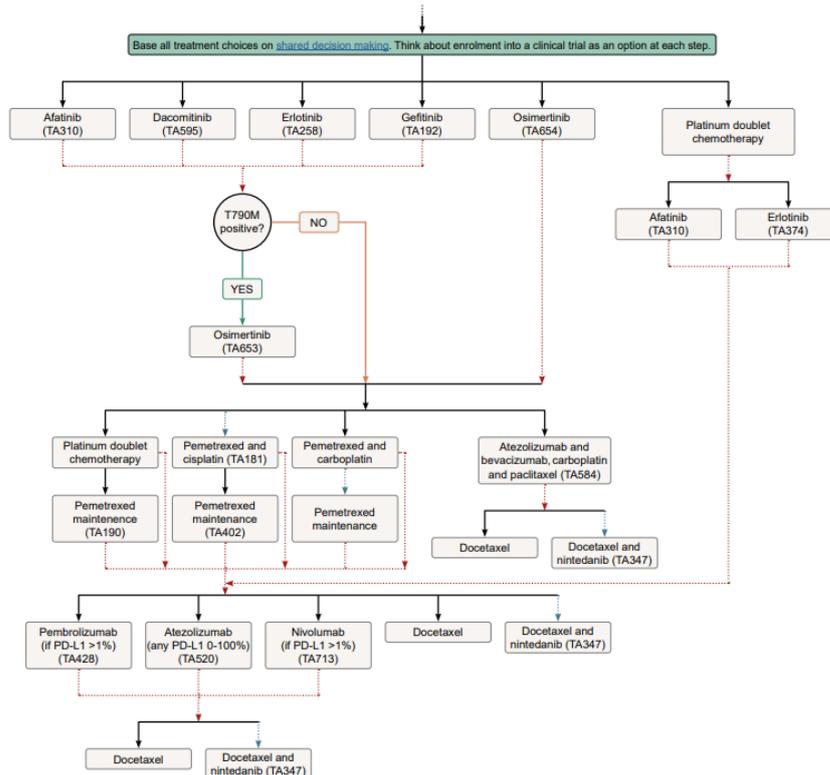
- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).

For people who have disease progression after follow-up treatment with platinum doublet chemotherapy, the [NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin](#), pemetrexed and carboplatin, or after pemetrexed maintenance, or after initial platinum doublet chemotherapy and follow-up treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on afatinib](#) or [erlotinib](#), recommended treatment options are:

- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#) (if PD-L1 above 1%) or
- the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab](#) (any PD-L1 0% to 100%) or
- the [NICE technology appraisal guidance on nivolumab](#) (if PD-L1 above 1%) or
- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).

For people who have disease progression after treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#), [atezolizumab](#) or [nivolumab](#), recommended treatment options are:

- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).



- **Non-squamous non-small cell lung cancer, ALK positive**

For people who have disease progression after initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on brigatinib](#), [alectinib](#) or [ceritinib](#), the only recommended treatment option is the [NICE technology appraisal guidance on lorlatinib](#) (NHS England policy for follow-up treatment to brigatinib).

For people who have disease progression after initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on crizotinib](#), recommended treatment options are:

- the [NICE technology appraisal guidance on brigatinib](#) or
- the [NICE technology appraisal guidance on ceritinib](#).

For people who have had initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on crizotinib](#) and who have disease progression after follow-up treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on brigatinib](#) or [ceritinib](#), the only recommended treatment option is the [NICE technology appraisal guidance on lorlatinib](#).

For people who have disease progression after treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on lorlatinib](#), recommended treatment options are:

- platinum doublet chemotherapy or
- the [NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin](#) (NHS England policy) or

- pemetrexed and carboplatin or
- the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab and bevacizumab, carboplatin and paclitaxel](#).

For people who have disease progression after initial treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab and bevacizumab, carboplatin and paclitaxel](#), recommended treatment options are:

- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).

For people who have had treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on lorlatinib](#) and who have disease progression after follow-up treatment with platinum doublet chemotherapy, the [NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin](#), pemetrexed and carboplatin, or after pemetrexed maintenance, recommended treatment options are:

- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#) (if PD-L1 above 1%) or
- the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab](#) (any PD-L1 0% to 100%) or
- the [NICE technology appraisal guidance on nivolumab](#) (if PD-L1 above 1%) or
- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).

For people who have disease progression after treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#), [atezolizumab](#) or [nivolumab](#), recommended treatment options are:

- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).

For people who have disease progression after initial treatment with platinum doublet chemotherapy, the recommended treatment options are:

- the [NICE technology appraisal guidance on crizotinib](#) or
- the [NICE technology appraisal guidance on brigatinib](#).

For people who have had initial treatment with platinum doublet chemotherapy and who have disease progression after follow-up treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on crizotinib](#), the recommended treatment options are:

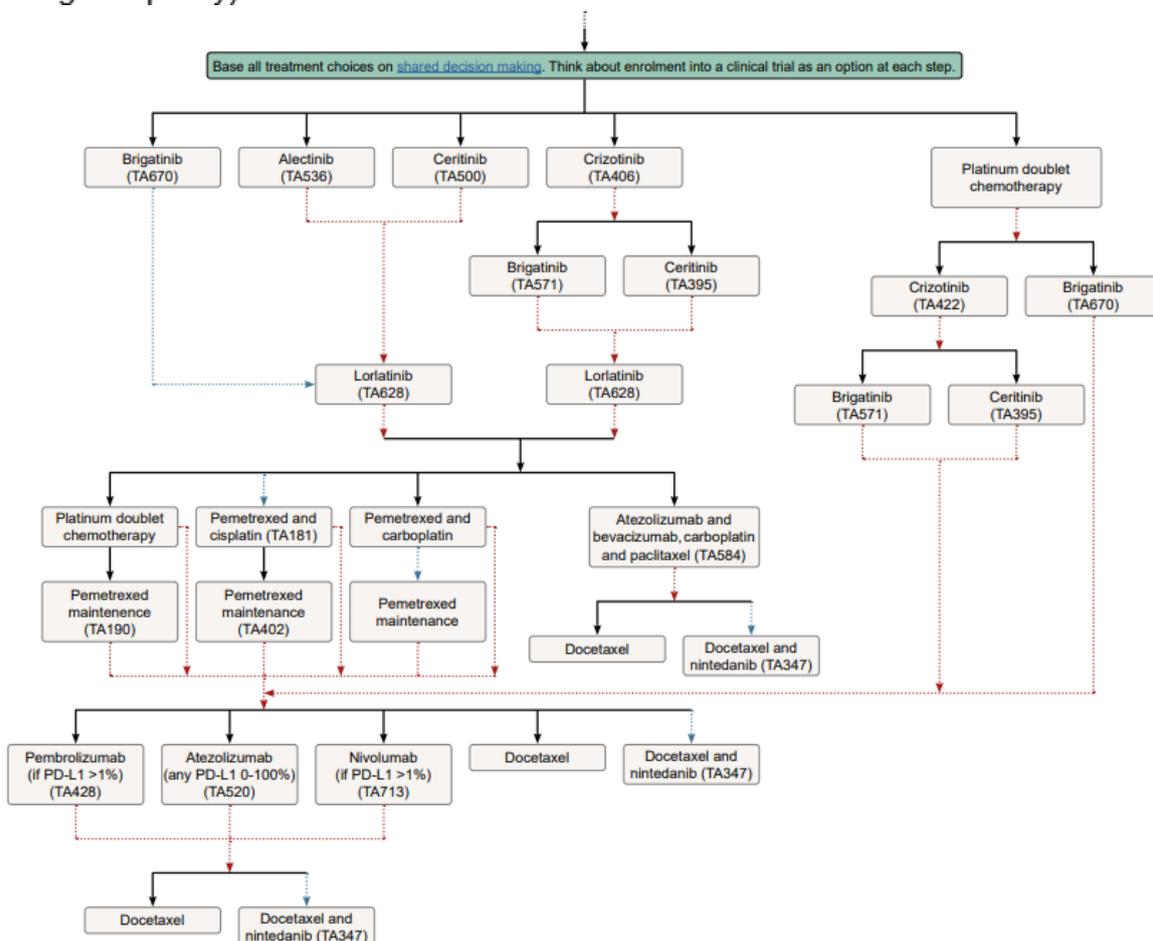
- the [NICE technology appraisal guidance on brigatinib](#) or
- the [NICE technology appraisal guidance on ceritinib](#).

For people who have had initial treatment with platinum doublet chemotherapy followed by treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on brigatinib](#), or treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on crizotinib](#) followed by the [NICE technology appraisal guidance on brigatinib](#) or [ceritinib](#), recommended treatment options are:

- the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#) (if PD-L1 above 1%) or
- the [NICE technology appraisal guidance on atezolizumab](#) (any PD-L1 0% to 100%) or
- the [NICE technology appraisal guidance on nivolumab](#) (if PD-L1 above 1%) or
- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).

For people who have disease progression after treatment in line with the [NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab](#), [atezolizumab](#) or [nivolumab](#), recommended treatment options are:

- docetaxel or
- the [NICE technology appraisal guidance on docetaxel and nintedanib](#) (NHS England policy).



**Jaiyesimi IA et al., 2024 [4].**

*American Society of Clinical Oncology (ASCO)*

Therapy for Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.3.

**Zielsetzung/Fragestellung**

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

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- This guideline consolidates all previous updates and reflects the body of evidence informing this guideline topic
- latest time frame spanning February to October 2023

LoE/GoR

- GRADE

**Recommendations**

Second-Line Treatment

| What are the most effective second-line and subsequent treatment options for patients with good performance status |  |                    |     |        |
|--|--|--------------------|-----|--------|
| Patients previously treated with immune checkpoint therapy without chemotherapy                                    | 5.0. Clinicians should offer platinum doublet chemotherapy   | Informal consensus | Low | Strong |
| Patients previously treated with chemotherapy and immune checkpoint therapy  | 5.1. Clinicians should offer docetaxel with or without ramucirumab if the patient has already received platinum-based chemotherapy | Evidence-based     | Low | Strong |
|  | 5.2. Clinicians may offer pemetrexed or gemcitabine if the patient has already received platinum-based chemotherapy                | Evidence-based     | Low | Weak   |

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; nab, nanoparticle albumin-bound; NSCLC, non–small cell lung cancer; PS, performance status; S, strong; TPS, tumor proportion score.

**Jaiyesimi IA et al., 2024 [3].**

Therapy for Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.3

**Fragestellung**

To provide evidence-based recommendations for patients with stage IV non–small cell lung cancer with driver alterations.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte untersucht, finanzielle Unabhängigkeit nicht erwähnt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale und informale Konsensusprozesse durchgeführt und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- This guideline consolidates all previous updates and reflects the body of evidence informing this guideline topic
- latest time frame spanning February to October 2023

LoE/SoE:

- GRADE

Recommendations:

- Second-Line and Subsequent Therapies

| Clinical question 2: What are the most effective second-line and subsequent treatment options for patients based on the driver alterations:   |   |                |          |        |  |
|---|---|----------------|----------|--------|--|
| NOTE:<br>Due to development of potentially targetable resistance mechanisms, every effort should be made to assess for presence of new mutation by tissue and/or blood NGS testing.<br>If patients have received all targeted options, or if no targeted options are available, clinicians may offer standard therapy following the non-driver alteration guideline |   |                |          |        |  |
| EGFR  | Exon 19 deletion, exon 21 L858R substitution  |                |          |        |  |
|   | 2.1. For patients that develop EGFR T790M resistance alterations in tumor after first- or second-generation EGFR TKIs, clinicians should offer osimertinib  | Evidence-based | High     | Strong |  |
|   | 2.2. For patients who have progressed on osimertinib or other EGFR TKIs without emergent T790M or other targetable alterations, clinicians should offer platinum-based chemotherapy following the non-driver alteration guideline | Evidence-based | Moderate | Strong |  |
| Qualifying statement: Anti-PD-(L)1 agents with platinum chemotherapy are not recommended although other emerging combination strategies may be considered and are discussed in manuscript   |   |                |          |        |  |
| ALK   | Others  |                |          |        |  |
|   | 2.3. For patients with an exon 20 insertion alteration who have received prior treatment with platinum chemotherapy, clinicians may offer treatment with amivantamab  | Evidence-based | Low      | Strong |  |
|   | 2.4. For patients who have previously received crizotinib, clinicians should offer alectinib, brigatinib, or ceritinib and may offer lorlatinib   | Evidence-based | Moderate | Strong |  |
|   | 2.5. For patients who have previously received other ALK inhibitors including alectinib or brigatinib, clinicians may offer lorlatinib  | Evidence-based | Low      | Strong |  |

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2023) am 27.11.2023

| # | Suchfrage   |
|---|---|
| 1 | [mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"] OR [mh ^"Lung Neoplasms"]   |
| 2 | (((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung):ti,ab,kw   |
| 3 | (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw |
| 4 | #2 AND #3   |
| 5 | nsclc*:ti,ab,kw   |
| 6 | #1 OR #4 OR #5  |
| 7 | #6 with Cochrane Library publication date from Nov 2018 to present  |

### Systematic Reviews in PubMed am 27.11.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

| # | Suchfrage   |
|---|---|
| 1 | "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[majr]  |
| 2 | "nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0]   |
| 3 | #2 AND ((((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab])   |
| 4 | #1 OR (#3)  |
| 5 | (#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR |

| # | Suchfrage   |
|---|---|
|   | papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab]) |
| 6 | ((#5) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])))   |
| 7 | (#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])   |

### Leitlinien in PubMed am 27.11.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

| # | Suchfrage   |
|---|---|
| 1 | "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh]  |
| 2 | Lung Neoplasms/therapy  |
| 3 | "nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0] OR Lung[ti]   |
| 4 | (#3) AND ((((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]))        |
| 5 | #1 OR #2 OR #4  |
| 6 | (#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])                             |
| 7 | ((#6) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp])) |
| 8 | (#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])   |

**Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 27.11.2023**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Bozcuk H, Artaç M, Mutlu H, Sever Ö, Yıldırım M.** Programmed death-1 or programmed death ligand-1 inhibitors? A meta-analysis of differential efficacy as compared to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2021;27(2):405-413.
2. **Chen S, Mo W, Jiang W, Zhou S, Gan H, Yu Q.** The benefit and risk of PD-1/PD-L1 inhibitors plus anti-angiogenic agents as second or later-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and single-arm meta-analysis of prospective clinical trials. *Front Immunol* 2023;14:1218258.
3. **Jaiyesimi IA, Leigh NB, Ismaila N, Alluri K, Florez N, Gadgeel S, et al.** Therapy for stage IV non-small cell lung cancer with driver alterations: ASCO living guideline, version 2023.3. *J Clin Oncol* 2024;JCO2302744.
4. **Jaiyesimi IA, Leigh NB, Ismaila N, Alluri K, Florez N, Gadgeel S, et al.** Therapy for stage IV non-small cell lung cancer without driver alterations: ASCO living guideline, version 2023.3. *J Clin Oncol* 2024;JCO2302746.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 25.03.2024]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version\\_3/LL\\_Lungenkarzinom\\_Leitlinienreport\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_3.0.pdf).
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langversion 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 25.03.2024]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version\\_3/LL\\_Lungenkarzinom\\_Langversion\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf).
7. **Ma L, Jin G, Yao K, Yang Y, Chang R, Wang W, et al.** Safety and efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 inhibitors compared with docetaxel for NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:699892.
8. **Nagaraju C, Vaidya G, Jain AS, Nair AP, Chandrappa S, Srinivasa C, et al.** Overall survival prediction of docetaxel-based second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oman Med J* 2022;37(5):e419.
9. **National Institute for Health Care and Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. Last updated: 26.07.2023. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 27.11.2023]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573>.
10. **Wagner G, Stollenwerk HK, Klerings I, Pecherstorfer M, Gartlehner G, Singer J.** Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic literature review. *Oncoimmunology* 2020;9(1):1774314.

11. **Wang DD, Shaver LG, Shi FY, Wei JJ, Qin TZ, Wang SZ, et al.** Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 immunotherapies for non-small cell lung cancer: a network meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(7):2866-2884.
12. **Wang Y, Han H, Zhang F, Lv T, Zhan P, Ye M, et al.** Immune checkpoint inhibitors alone vs immune checkpoint inhibitors-combined chemotherapy for NSCLC patients with high PD-L1 expression: a network meta-analysis. *Br J Cancer* 2022;127(5):948-956.
13. **Wu LG, Zhou DN, Wang T, Ma JZ, Sui H, Deng WL.** The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors versus chemotherapy in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(12):e25145.
14. **Yang W, Xuan B, Chen M, Li X, He J, Si H, et al.** Comparison of efficacy and safety between immunotherapy and docetaxel monotherapy in NSCLC patients. *Front Oncol* 2022;12:883514.
15. **Yang Y, Luo H, Zheng XL, Ge H.** The optimal immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol* 2021;23(6):1117-1127.
16. **Zhang H, Zhang L, Chen K, Chen G.** Efficacy and safety of nivolumab for advanced/recurrent non-small-cell lung cancer: an up-to-date meta-analysis of large-scale phase III randomized controlled trials. *Future Oncol* 2022;18(32):3667-3675.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

## Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-062-z

| Verfasser       |  |
|-----------------|--|
| Institution     | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)<br>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)<br>Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen<br>Krebsgesellschaft (POA) |
| Sachverständige |  |
| Datum           | 3. Mai 2024  |

| Indikation  |
|---|
| Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie. Patientinnen und Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollten zudem zielgerichtete Therapien erhalten haben.   |
| Fragen zur Vergleichstherapie   |
| Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?   |
| <u>Zusammenfassung</u><br>Standard der Therapie von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie ist eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Die Therapieindikation richtet sich nach dem Allgemeinzustand, der Biologie der Erkrankung, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischer Komorbidität und der Patientenpräferenz.<br>Wir gehen heute davon aus, dass Pat. in dieser Behandlungssituation auch bereits eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erhalten haben.<br><br><b>Z. n. Platin-basierter Immunchemotherapie</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Docetaxel, allein oder in Kombination mit Angiogenese-Inhibitoren (Nintedanib, Ramucirumab)</li><li>- Weitere Zytostatika, z. B. Pemetrexed</li><li>- Afatinib beim Plattenepithelkarzinom</li><li>- ggf. Wiederholung der Erstlinientherapie bei Pat. mit gutem Ansprechen und einem längeren Therapie-freien Intervall zwischen Ende der Erstlinientherapie und dem Rezidiv als Patienten-individuelles Konzept</li></ul> |

- Zielgerichtete Therapie, falls noch nicht eingesetzt, bei diesen Aberrationen (alphabetische Reihenfolge) BRAFV600E-Mutation, aktivierende HER2-Mutationen, KRAS<sup>G12C</sup>-Mutation, c-METex14 Mutation, NTRK-Genfusionen, RET-Alterationen, ROS1-Translokation

### **Z. n. molekular zielgerichteter Therapie und Z. n. Platin-basierter Immunchemotherapie**

- ALK-Translokation: Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib oder anderer ALK-Inhibitor
- EGFR-Mutation: Osimertinib, falls bisher nicht eingesetzt
- bei anderen Aberrationen (alphabetische Reihenfolge): Therapie wie unter Z. n. Platin-basierter Immunchemotherapie

Bei einer Oligoprogression unter einer laufenden Erhaltungstherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Pembrolizumab, Atezolizumab, Cemiplimab, Nivolumab+Ipilimumab) kann eine Fortsetzung des ICI und eine Bestrahlung der oligoproredienten Metastase angeboten werden.

### Fragestellung

Der therapeutische Standard hat sich seit unserer letzten gutachterlichen Expertise zur Zweitlinientherapie des NSCLC nicht grundlegend geändert .

### Stand des Wissens

#### **Z. n. Platin-basierter Immunchemotherapie**

Die Optionen für die Zweitlinientherapie sind vielfältig [1-3]. Bei fehlender Option einer molekular stratifizierten Therapie kann die Evidenz folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Fast alle zugelassenen Arzneimittel wurden gegen Docetaxel nach einer ausschließlichen Chemotherapie (ohne Immuncheckpoint-Inhibitoren) in der Erstlinie getestet. Hintergrund dieser Vergleichstherapien ist, dass für Doxetaxel eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Best Supportive Care gezeigt worden war. Daten aus direkt vergleichenden Studien oder aus Studien zu Sequenztherapien mit den neuen Substanzen liegen noch nicht vor. Keine der Zweitlinientherapiestudien wurde nach dem aktuellen Standard, einer Chemotherapie + Immuncheckpoint-Inhibitor, geprüft.
- Die im Rezidiv zugelassenen, gegen PD-1 bzw. PD-L1 gerichteten Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Nivolumab und Pembrolizumab wurden in den Zulassungsstudien nach Chemo- und nicht nach Immun- bzw. Immunchemotherapie getestet. Unklar ist die Wirksamkeit, wenn ein Checkpoint-Inhibitor schon in einer früheren Therapiephase eingesetzt wurde. Deshalb wird die Zweitlinientherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor nach Erstlinientherapie mit einem Arzneimittel aus dieser Substanzklasse derzeit nicht empfohlen. Ausnahme können Pat. mit gutem Ansprechen und einem längeren, Therapie-freien Intervall zwischen Ende der Erstlinientherapie und dem Rezidiv sein.
- Bei Pat. mit Adenokarzinom führte die Kombination von Docetaxel mit dem antiangiogen wirksamen Inhibitor Nintedanib zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,83; median 2,3 Monate). Der Einfluss von Nintedanib auf die klinische Symptomatik ist gering.
- Der antiangiogen wirksame Antikörper Ramucirumab führte in Kombination mit Docetaxel bei Pat. in der Zweitlinientherapie des NSCLC, unabhängig von der Histologie, zu einer

statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,86; median 1,2 Monate). Symptomatik und Lebensqualität werden nicht signifikant beeinflusst.

- Afatinib und Erlotinib sind, unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus, zugelassen für Pat. mit Plattenepithelkarzinom nach Versagen einer Platin-haltigen Chemotherapie. In einer randomisierten Studie wurde Afatinib versus Erlotinib getestet. Afatinib führte zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,82; median 1,1 Monate) und des progressionsfreien Überlebens, nicht der Remissionsrate. Diarrhoe und Stomatitis im CTCAE Grad  $\geq 3/4$  traten häufiger unter Afatinib, Exanthem (Rash) häufiger unter Erlotinib auf. Die FDA hat diese Indikation für Erlotinib im Jahr 2016 gestrichen. De facto wird Erlotinib in der Zweitlinientherapie in Deutschland nicht mehr, und Afatinib nur selten eingesetzt.
- Eine potenzielle neue Option wird sich durch den Einsatz des Antikörper-Drug-Konjugates Datopotamab-Deruxtecan eröffnen.

### **Z. n. molekular zielgerichteter Therapie und Z. n. Platin-basierter Immunchemotherapie**

Für einige zielgerichtet behandelbaren, genetischen Alterationen sind Zweitlinientherapien zugelassen. Diese sind:

- ALK-Translokation: Die Wahl der Zweitlinientherapie ist abhängig von der Erstlinie. Wirksam und zugelassen nach Vorbehandlung mit einem TKI sind:
  - Alectinib
  - Brigatinib
  - Lorlatinib
- EGFR-Mutation: Osimertinib, falls nicht in der Erstlinientherapie eingesetzt.

Bei Treiber-mutierten NSCLC sollten eine erneute Überprüfung der Histologie und des Mutationsstatus erfolgen und zunächst alle zielgerichteten Optionen, ggf. unter Berücksichtigung der Ergebnisse von On-Target-Resistenzmechanismen überprüft werden, bevor eine Therapie wie bei Patienten ohne molekulare Stratifikationsmerkmale eingesetzt wird.

Bei einer Oligoprogression unter einer laufenden Erhaltungstherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Pembrolizumab, Atezolizumab, Cemiplimab, Nivolumab+Ipilimumab) kann eine Fortsetzung des ICI und eine Bestrahlung der oligoproredienten Metastase angeboten werden.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, das ist unter dem Begriff der Therapie nach ärztlicher Maßgabe zusammengefasst.

#### *Referenzliste:*

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, November 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Non-small lung cancer, Version 5.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2024.

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)