

**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: 2023-B-108 Osimertinib

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

Osimertinib

[zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen (Stadium III) NSCLC]

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“. <ul style="list-style-type: none">• Arzneimittel mit ausschließlicher Zulassung für ein metastasiertes Stadium wurden nicht berücksichtigt.• Arzneimittel mit expliziter Zulassung für die Behandlung des NSCLC mit anderen aktivierenden Treibermutationen als EGFR-Mutationen wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none">• nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none">• Dacomitinib: Beschluss vom 17.10.2019• Durvalumab: Beschluss vom 04.04.2019• Afatinib: Beschluss vom 05.11.2015• Ramucirumab: Beschluss vom 20.08.2020 Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): <ul style="list-style-type: none">• Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen	Siehe systematische Literaturrecherche

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

Osimertinib

[zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen (Stadium III) NSCLC]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib L01EB04 Tagrisso	<p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.</p>
Zytostatika	
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Docetaxel L01CD02 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • TAXOTERE ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. • [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Etoposid L01CB01 Riboposid</p>	<p>Kombinationstherapie folgender Malignome:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80%), • [...]
<p>Gemcitabin L01BC05 generisch</p>	<p>Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.</p>
<p>Ifosfamid L01AA06 Holoxan</p>	<p>Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.</p>
<p>Mitomycin L01DC03 generisch</p>	<p>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: [...] - nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...].</p>
<p>Paclitaxel L01CD01 generisch</p>	<p>Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.</p>
<p>Nab- Paclitaxel L01CD01 Abraxane</p>	<p>Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.</p>
<p>Pemetrexed L01BA04 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. • 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.
<p>Vindesin L01CA03 Eldesine</p>	<p>Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vinorelbin L01CA04 generisch	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).
Antikörper:	
Durvalumab L01XC28 Imfinzi	IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.
Bevacizumab L01XC07 Avastin	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet.
Ramucirumab L01XC21 Cyramza	Cyramza ist in Kombination mit Erlotinib indiziert zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-(epidermal growth factor receptor = EGFR-) Mutationen. [...]
Proteinkinaseinhibitoren	
Afatinib L01XE13 Giotrif	GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> • epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, non-small cell lungcancer) mit aktivierenden EGFR-Mutationen; • [...]
Dacomitinib L01XE47 Vizimpro	Vizimpro als Monotherapie wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, epidermal growth factor receptor, EGFR).
Erlotinib L01XE03 generisch	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) Tarceva ist auch für eine Wechsel-Erhaltungstherapie (switch maintenance treatment) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und unverändertem Krankheitszustand nach First-Line-Chemotherapie angezeigt. [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Gefitinib L01XE02 Iressa	IRESSA ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK (siehe Abschnitt 4.4).
--------------------------------	--

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	2
1 Indikation.....	3
2 Systematische Recherche.....	3
3 Ergebnisse.....	4
3.1 Cochrane Reviews.....	4
3.2 Systematische Reviews.....	4
3.3 Leitlinien.....	4
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	17
Referenzen	20

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CI	Confidence Interval
CR	Complete Response
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LoE	Level of Evidence
NSCLC	Non-small cell lung cancer
OS	Overall Survival
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed cell death 1 ligand 1
PFS	Progression Free Survival
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapy
TNM	Tumor, Nodes, Metastasen
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

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 *NSCLC* 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 03.06.2021 durchgeführt, die folgenden am 13.06.2022 und 18.11.2022. 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 3.555 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 wurde die aktualisierten Leitlinien von Singh et al. von April 2023 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)), 2022 [2,3].

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 2.0

Zielsetzung/Fragestellung

Ziele der vorliegenden S3-Leitlinie sind:

- 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

- 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:

- Für das Stadium III erfolgte eine Systematische Suche im Zeitraum September bis November 2020 in zwei elektronischen Datenbanken (Medline (Ovid), CENTRAL) nach

geeigneten randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), systematischen Übersichten und Metaanalysen

LoE

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009

GoR

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

Stadium IIIA4, IIIB und IIIC beim NSCLC – Multimodale Therapiekonzepte bei klarer Inoperabilität

8.55	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Patienten im Stadium IIIA4 / IIIB und IIIC sollen in der Regel- wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten. Die Chemotherapie soll bei definitiver Radiochemotherapie simultan und nur bei medizinischer Kontraindikation allein sequentiell durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	
8.56	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Sowohl bei der simultanen als auch einer sequentiellen Radiochemotherapie sollten zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie (Zyklusintervall 3-4 Wochen) appliziert werden. Kombinationspartner sind bei simultaner Therapie in der Regel Vinorelbine oder Etoposid.	
Level of Evidence 1	[894], [693], [781], [748], [747], [650], [895], [896], [897], [898], [899], [900], [901], [902], [903], [904], [905]	
	Starker Konsens	

8.58	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Die Dosierung der Strahlentherapie soll biologisch einer Gesamtdosis zwischen 60 und 70 Gy bei konventioneller Fraktionierung (1,8-2 Gy/die) entsprechen.	
Level of Evidence 2	[912] , [913] , [693] , [914] , [915] , [916]	
	Starker Konsens	

8.59	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Eine Prolongierung der Strahlentherapie durch Unterbrechungen soll vermieden werden.	
Level of Evidence 4	[912] , [913] , [693] , [914] , [915] , [916]	
	Starker Konsens	

8.57	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad B	Die Strahlentherapie sollte nach dem involved field Prinzip auf der Basis eines aktuellen prätherapeutischen PET-CT und des feingeweblichen Stagings erfolgen. Herz- und Lungenschonung sollten nach dem Stand der Technik optimiert werden.	
Level of Evidence 3	[855] , [893] , [906] , [907] , [908] , [909] , [910] , [911] , [588]	
	Starker Konsens	

8.60	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	Patienten nach definitiver Radiochemotherapie ohne Progress soll bei PD-L1 Expression von $\geq 1\%$ auf Tumorzellen eine Konsolidierung mit dem PD-L1 Antikörper Durvalamab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[888] , [716] , [917] , [918] , [919] , [920] , [689]	
	Konsens	

Die **Hinzunahme von Immuntherapie zur definitiven Radiochemotherapie** stellt einen der erheblichen therapeutischen Fortschritte im Stadium III dar. Das randomisierte STAR Trial (Vaccinierung mit Tecemotide nach Radiochemotherapie jeglicher Art; n = 1239, 2:1 Randomisierung) hatte bei insgesamt fehlendem Überlebensvorteil ein starkes Signal in der Gruppe der Patienten mit simultaner

Radiochemotherapie ergeben ($p=0,016$; medianes Überleben 30,8 versus 20,6 Monate). Im PACIFIC Trial (713 Patienten 2:1 Randomisierung gegen Placebo) wurde der PD-L1 Inhibitor Durvalumab (3-wöchentlich über 12 Monate nach Ansprechen auf eine platinbasierte simultane Radiochemotherapie untersucht. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der Radiochemotherapie für nicht progrediente Patienten. Ein prätherapeutisches PET-Staging war nicht obligat und die Stagingmodalitäten waren nicht festgelegt. Diese Aspekte sollten für Interstudienvergleiche bewusst sein, dürften aber für Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachrangig sein. Sowohl das mediane Überleben (48 vs. 29 Monate) wie das 4 Jahres Überleben (50 vs. 36%) waren für die Konsolidierung mit Durvalumab signifikant besser. Ein ausgeprägter Effekt war für das metastasenfremie Überleben nachweisbar. In multivariater (post hoc) Analyse hatten nur die Patienten mit einer PD-L1 Expression < 1% keinen Vorteil. Nebenwirkungen waren geringfügig erhöht (G3/4 31% vs. 26% im Placebo-Arm, speziell Pneumonien und Schilddrüsenveränderungen). [689], [716]. Im Gegensatz zur Immuntherapie zeigten Ansätze mit **zielgerichteten Substanzen (EGFR-Inhibitoren, Antiangiogenese)** bisher keine positiven Ergebnisse (Übersicht bei Reck et al.) Viele Studien (Phase I/II) mit gleichzeitiger Gabe wurden vorzeitig aufgrund von teils schwerwiegenden Komplikationen abgebrochen. In einer randomisierten Phase III zur Erhaltungstherapie mit Gefitinib (SWOG S0023) mit 243 Patienten ohne Progression nach simultaner Radiochemotherapie (61 Gy simultan mit 2 Zyklen Cisplatin/Etoposide) gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel war das Überleben in der Gefitinib Gruppe gegen Placebo signifikant schlechter. Ursache schien eher vermehrte Tumorprogression als Toxizität. In der RTOG-Studie 0617 ($n = 544$) wurde neben einer Dosisescalation die Hinzunahme von Cetuximab in einem 2x2 (faktoriellen) Design geprüft. Cetuximab wurde parallel zu Carboplatin/Paclitaxel während der Strahlentherapie gegeben. Diese wurde von einer Konsolidierung mit weiteren 2 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel gefolgt. Cetuximab führte zu keiner Verbesserung des Überlebens (HR 1,07 CI 0,84-1,35). Grad 3-5 Nebenwirkungen waren signifikant erhöht. (86 versus 76 %).

8.61	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Nach definitiver Radiochemotherapie sollte keine konsolidierende Chemotherapie erfolgen.	
Level of Evidence 1b	[839] , [921] , [922] , [843] , [923] , [924]	

Während eine Induktionschemotherapie mit Carboplatin-basierten Protokollen zur simultanen Chemo-/Radiotherapie die Ergebnisse nicht verbessern konnte, wurde in einer multizentrischen Phase-II-Studie mit einer **Konsolidierungsschemotherapie** (3 Zyklen Docetaxel) im Nachgang zu einer volldosierten simultanen Radiochemotherapie (61 Gy, 2 Zyklen Cisplatin Etoposid) ein medianes Überleben von 26 Monaten und ein 3-Jahres Überleben von 37 % erreicht [923]. Dieses Konzept wurde in der randomisierten Studie INT 0139 (IIIA) als Standard für den Radiochemotherapie Arm übernommen [843]. Auch in der PROCLAIM-Studie zum Stellenwert von Pemetrexed/Platin für die simultane Radiochemotherapie war eine Konsolidierungsschemotherapie Teil des Protokolls [839].

Ein randomisierter Phase-III-Vergleich der Hoosier Oncology Group [924], des obigen Konsolidierungsprotokolls gegen die alleinige simultane Radiochemotherapie wurde allerdings nach 203 Patienten vorzeitig abgebrochen, da gemäß einer Interimsanalyse keine signifikante Ergebnisverbesserung mehr erreicht werden konnte. Das mediane Überleben betrug in beiden Armen 21.7 Monate, das 3-Jahres Überleben 27 %. Im Konsolidierungsarm war die Morbidität erhöht und die therapieassoziierte Letalität mit 7 % auffällig. Auch die koreanische KCSG—Lu05-04 (Konsolidierung mit Docetaxel) [921], und die deutsche GILT-Studie (Konsolidierung mit cisPT/Vinorelbine) [892], zeigen keinen Vorteil für eine Konsolidierungsschemotherapie, sodass alle 3 zur Frage der Konsolidierungsschemotherapie randomisierten Studien mit volldosierter Chemotherapie während der Strahlentherapie negativ ausfielen. Ungeklärt ist die Bedeutung zusätzlicher Chemotherapie nach einer schwächer dosierten Radiochemotherapie (z.B. wöchentliche Gabe von Carboplatin/Taxanen).

8.62	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom soll keine prophylaktische Ganzhirn- Bestrahlung durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Zwischen 20 und 40 % der Patienten mit NSCLC entwickeln Hirnmetastasen [925]. Im Gegensatz zur Situation beim kleinzelligen Lungenkarzinom führt eine **prophylaktische Ganzhirnbestrahlung** beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom jedoch zu keiner Verbesserung des Gesamtüberlebens, obwohl eine hoch signifikante Reduktion für das Auftreten von Hirnmetastasen in allen bisher publizierten 8 randomisierten Studien nachweisbar war. Mehrheitlich wurden Dosen von 30 Gy in 10-15 Fraktionen verwendet. In der Metaanalyse von Li et al. [926], unter Erfassung von 1568 Patienten lag die Hazard ratio zugunsten von PCI bei 0,29 (CI 0,2-0,4). Das Gesamtüberleben war jedoch gleich (HR 1,08 (CI 0,97-1,21). Neurokognitive Veränderungen wurden in praktisch allen Studien als sekundärer Endpunkt erhoben. Im systematischen Review von Zeng et al. ([927], 16 Studien Patienten n= 3553, sowohl SLLC wie NSCLC) werden die eingesetzten Instrumente und die Qualität der Daten als heterogen eingestuft, jedoch die Inzidenz neurokognitiver Störungen nach PCI als eindeutig erhöht gewertet. Einflüsse auf die globale Lebensqualität waren in der aktuellen NVALT-11 Studie jedoch trotz Zunahme leichter und mässiger neurokognitiver Einschränkungen im PCI-Arm nicht nachweisbar [928].

8.63	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Eine palliative thorakale Strahlentherapie sollte bei Patienten, für die kurative Therapiekonzepte trotz lokaler Krankheitssituation nicht geeignet sind, bei bestehender oder bevorstehender thorakaler Symptomatik durchgeführt werden. Verkürzte Fraktionierungsschemata sollten in Abhängigkeit vom Zustand und Wunsch des Patienten eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[929] , [930] , [931] , [932] , [933] , [934] , [935] , [936] , [937]	
	Starker Konsens	

Etwa 20-35% der Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC können aufgrund Tumorgroße, Allgemeinzustand und Komorbiditäten keine definitive multimodale Therapie erhalten [929]. Eine thorakale Bestrahlung zur Symptomlinderung oder Verhinderung von kurzfristig drohenden Komplikationen ist ausgesprochen wirksam (Übersicht bei [930]). Verkürzte Fraktionierungsschemata mit reduzierter biologisch effektiver Gesamtdosis (z.B. 1 x 10 Gy, 2 x 8.5 Gy, 5x 4 Gy, 10 x 3 Gy, 13-15x 3 Gy) wurden in prospektiv randomisierten Studien validiert. Bezgl. Effektivität fanden sich sowohl im Cochrane Review von Stevens et al. [931], wie in der Metaanalyse von Fairchild et al. [932], keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Fraktionierungen. Das mediane Überleben lag bei knapp 9 Monaten. Allerdings scheinen Patienten in gutem Allgemeinzustand bzgl. 2 Jahresüberleben von höheren Gesamtdosen (> 35 Gy BED10) zu profitieren. Auch die aktualisierte ASTRO-Leitlinie zur palliativen thorakalen Strahlentherapie von 2018 [933], die auf der Basis von 3 randomisierten Studien [934], [935], und [936], auf einen möglichen Überlebensvorteil durch simultane Radiochemotherapie bei Patienten, die für eine Chemotherapie in Frage kommen, hinweist, empfiehlt, die Dauer und Intensität der Bestrahlung zu individualisieren. Allerdings sind die Kriterien für eine entsprechende Patientenselektion noch nicht klar definiert. Inwieweit der gezielte Einsatz von Immun-Check-Point Inhibitoren die Krankheitsdynamik und Indikation zur umschriebenen lokalen Therapie verändert, ist derzeit noch unklar (siehe auch Kapitel Oligometastasierung). In einer großen retrospektiven Studie betrogen die symptombezogenen Ansprechraten auf eine palliative Strahlentherapie 68% für Hämoptysen, 54% für einen tumorbedingten Husten, 51% für Thoraxschmerzen, 38% für Dyspnoe und 8% für eine Dysphagie [937].

8.64	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad 0	Patienten im Stadium III, die nach Entscheidung im Thorax-Onkologischen Tumorboard, nicht für eine Operation oder Radio-Chemotherapie geeignet sind und eine PD-L1 Expression $\geq 50\%$ aufweisen, kann eine Therapie mit dem PD-1-Antikörper Cemiplimab angeboten werden	
Level of Evidence 2	[938]	
Konsens		

Algorithmus IIIA prätherapeutisch

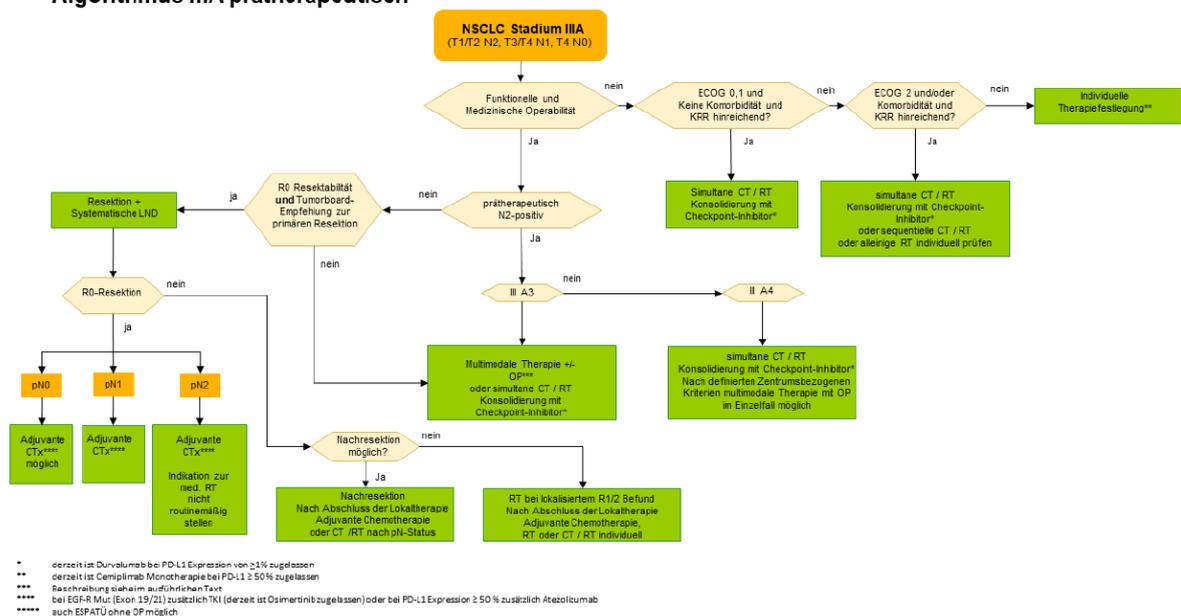


Abbildung 14: Algorithmus NSCLC Stadium IIIA

Algorithmus IIIB prätherapeutisch

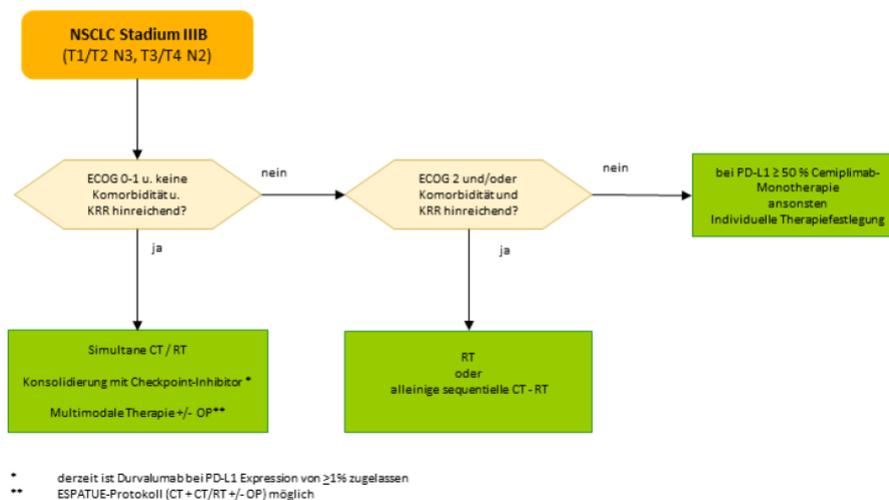


Abbildung 15: Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIB

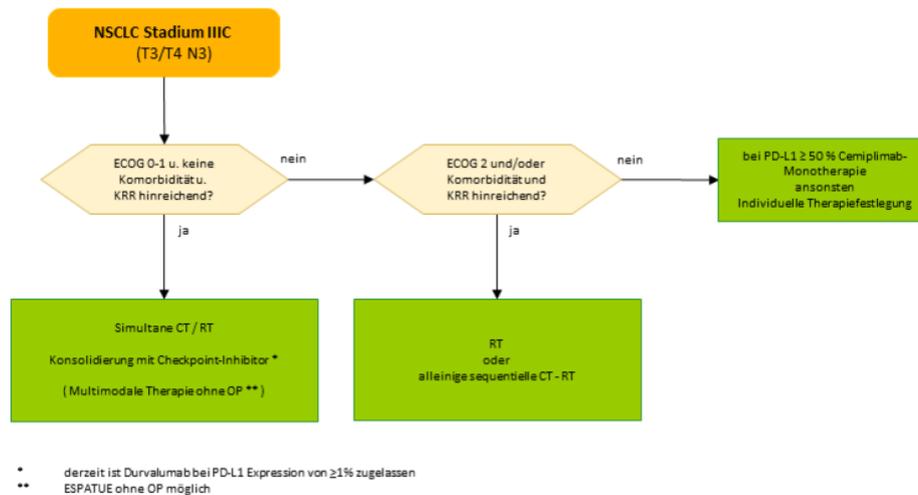


Abbildung 16: Algorithmus NSCLC Stadium III C

Referenzen

689. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379:2342-2350
716. Paz-Ares L, Spira A, Raben D, Planchard D, Cho B, Özgüroğlu M, et al. Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in the PACIFIC trial. *Ann Oncol.* 2020;31(6):798-806. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209338/>
839. Senan S, Brade A, Wang L, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):953-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811519/>
843. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:379-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632716>
888. Bradley J, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):187-99. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601342/>
917. Butts C, Socinski M, Mitchell P, Thatcher N, Havel L, Krzakowski M, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):59-68. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24331154/>
918. Huber R, Reck M, Thomas M. Current status of and future strategies for multimodality treatment of unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Eur Respir J.* 2013;42(4):1119-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23429914/>
919. Kelly K, Chansky K, Gaspar L, Albain K, Jett J, Ung Y, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2450-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378568/>
920. Antonia S, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-1929. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885881/>
921. Ahn J, Ahn Y, Kim J, Lee C, Cho E, Lee K, et al. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol.* 2015;33(24):2660-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26150444/>
922. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and US Oncology. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5755-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19001323/>

923. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, Leigh BR, Gaspar LE, Lara PN, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol.* 2003;21:2004-2010. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743155>
924. Hanna NH, Neubauer M, Ansari R, et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023. *J Clin Oncol.* 2007;25:7512. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001323>
925. Nayak L, Lee E, Wen P. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(1):48-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22012633/>
926. Liu L, Zhao T, Zhong Q, Cui J, Xiu X, Li G. The Role of Prophylactic Cranial Irradiation in Patients With Non-small Cell Lung Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020;10:11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32038987/>
927. Zeng H, Hendriks L, van Geffen W, Witlox W, Eekers D, De Ruyscher D. Risk factors for neurocognitive decline in lung cancer patients treated with prophylactic cranial irradiation: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2020;88:102025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32512415/>
928. Witlox W, Ramaekers B, Groen H, Dingemans A, Praag J, Belderbos J, et al. Factors determining the effect of prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with stage-III nonsmall cell lung cancer: exploratory subgroup analyses of the NVALT-11/DLCRG-02 phase-III study. *Acta Oncol.* 2019;58(10):1528-1531. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31256737/>

Daly ME et al., 2022 [1].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline.

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations to practicing clinicians on management of patients with stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC).

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:

- from 1990 through 2021

LoE/GoR:

- The quality of the evidence for each outcome was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool and elements of the GRADE quality assessment and recommendations development process

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- Strength of recommendations: The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

Recommendations

Unresectable disease:

- Recommendation 5.1.: Patients with stage III NSCLC who are medically or surgically inoperable and with good performance status should be offered concurrent instead of

sequential chemotherapy and radiation therapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

- Recommendation 5.2.: Concurrent chemotherapy delivered with radiation therapy for definitive treatment of stage III NSCLC should include a platinum-based doublet, preferably cisplatin plus etoposide, carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus pemetrexed (non-squamous only), or cisplatin plus vinorelbine (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Qualifying Statement: Carboplatin may be substituted for cisplatin in patients with contraindications to or deemed ineligible for cisplatin.

- Recommendation 5.3.: Patients with stage III NSCLC who are not candidates for concurrent chemoradiation but are candidates for chemotherapy should be offered sequential chemotherapy and radiation therapy over radiation alone (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.4.: Patients with stage III NSCLC receiving concurrent chemoradiation should be treated to 60 Gy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.5.: Doses higher than 60 Gy and up to 70 Gy may be considered for selected patients, with careful attention to doses to heart, lungs, and esophagus (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.6.: Patients with stage III NSCLC receiving definitive radiation without chemotherapy in standard fractionation may be considered for radiation dose escalation and for modest hypofractionation from 2.15 to 4 Gy per fraction (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).
- Recommendation 5.7.: Patients with stage III NSCLC receiving concurrent chemoradiation without disease progression during the initial therapy should be offered consolidation durvalumab for up to 12 months (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Qualifying Statement: There is insufficient evidence to alter the recommendation for consolidation durvalumab following concurrent chemoradiation for molecularly defined subgroups (namely, patients with an oncogenic driver alteration or those with low or no expression of programmed death-ligand 1)

Literature review and clinical interpretation. The phase III randomized PACIFIC trial evaluated consolidation durvalumab for 1 year versus placebo in 713 patients with unresectable stage III NSCLC after definitive platinum-based chemoradiotherapy with at least two cycles.¹²² Patients were enrolled irrespective of the PD-L1 status of their tumors, had no progression after definitive chemoradiotherapy, and had a good performance status (Eastern Cooperative Oncology Group 0 or 1), and were randomly assigned within 42 days of completing thoracic radiation. The primary end points of the trial included PFS and OS. The median PFS was 16.8 months (95% CI, 13.0 to 18.1) with durvalumab versus 5.6 months (95% CI, 4.6 to 7.8) with placebo (HR, 0.52; 95% CI, 0.42 to 0.65; $P < 0.001$). Grade 3 or 4 pneumonitis occurred in only 4.4% in the durvalumab arm and was the main higher-grade toxicity. An updated analysis with a median follow-up of 34.2 months continued to show a significant benefit in OS (HR, 0.72; 95% CI, 0.59 to 0.89) and PFS (HR, 0.55; 95% CI, 0.45 to 0.68). The median OS with durvalumab was 47.5 months versus 29.1 months in the placebo arm. The estimated 5-year OS rates were 42.9% versus 33.4% in favor of durvalumab, and 5-year PFS rates were 33.1% versus 19.0%, respectively.^{126,194}

Therefore, this trial provides level 1 evidence demonstrating a survival benefit from the administration of consolidation durvalumab. A post hoc analysis of the limited number of patients with available PD-L1 status (63% of the trial population) suggested a lack of benefit of durvalumab in PD-L1-negative tumors (20% of trial population; HR, 1.05; 95% CI, 0.69 to 1.62) and EGFR mutated patients (6% of the study population, $n = 43$, HR, 0.97; 95% CI, 0.40 to 2.33). This analysis was performed in a small proportion of

the study population and needs further evaluation before definitive conclusions can be made although certain authorities outside of the United States have restricted consolidation durvalumab to PD-L1-positive patients only.

Referenzen:

122. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al: Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 377:1919-1929, 2017
126. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al: Four-year survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC-an update from the PACIFIC trial. *J Thorac Oncol* 16:860-867, 2021
194. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al: Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: An update from the PACIFIC trial. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl; abstr 8511)

Passiglia F et al., 2020 [4].

Italian Association of Medical Oncology (AIOM)

Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Evidence-based guideline for the management of lung tumors.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentativität des Gremiums unklar;
- Interessenkonflikte dargelegt und z.T. vorhanden, Umgang mit Interessenkonflikten unklar;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz genannt, aber nicht im Detail beschrieben;
- Konsensusprozesse und Begutachtungsverfahren nicht beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrundabschnitt dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (PubMed), Embase-databases and Cochrane-Library, up to September 2019.

LoE/GoR

- GRADE

The global quality of evidence was defined as follow:

- High (high grade of confidence in the study results): high probability that the estimated effect is similar to the true effect.
- Moderate (moderate grade of confidence in the study results): moderate probability that the estimated effect is similar to the true effect, but limited possibility that it is substantially different.
- Low (low grade of confidence in the study results): limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with high possibility that it is substantially different

- Very low (very low grade of confidence in the study results): very limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with very high possibility that it is substantially different.

Strength of recommendation The strength of clinical recommendations is graduated on four levels according to their clinical relevance, considering the benefit/risk outcomes ratio, the quality of evidence and other additional variables (equity, acceptability, feasibility, and patients' preference):

- Strong for: The intervention should be considered as the treatment of choice (benefits are higher than risks)
- Conditional for: The intervention may be considered as treatment of choice (not sure that benefits are higher than risks)
- Conditional against: The intervention should not be considered as treatment of choice, except for selected cases after discussion with the patient (not sure that benefits are higher than risks)

Recommendations

Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Early and Locally Advanced NSCLC.

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strength of recommendation
Moderate	For patients with resectable NSCLC and abnormal mediastinal lymph-nodes at CT/PET scan, invasive sampling by endosonography should be considered as treatment of choice (compared to mediastinoscopy).	Conditional for
Moderate	For patients with stage I NSCLC, video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) should be considered as treatment of choice	Conditional for
High	For patients with surgically resected, stage I-IIIa NSCLC, cisplatin-doublets adjuvant chemotherapy should be considered as a treatment of choice	Strong for
High	For patients with surgically resected, stage I-II NSCLC, post-operative radiotherapy must not be considered as a treatment option	Strong against
High	For patients with unresectable stage III NSCLC and ECOG-PS 0-1, definitive concurrent chemoradiation should be considered as treatment of choice	Strong for
High	For patients with unresectable stage III NSCLC, a cisplatin-based combination regimen should be considered as treatment of choice in association to definitive radiotherapy	Strong for
Low	For patients with unresectable stage III NSCLC, with partial response or stable disease (RECIST v1.1) after definitive chemoradiation, and tumor PD-L1 $\geq 1\%$, consolidation treatment with durvalumab for 12 months should be considered as treatment of choice	Strong for

6.2. Unresectable disease

6.2.1. Chemo-Radiotherapy For patients with unresectable stage III NSCLC, definitive concurrent chemoradiation is currently recommended as treatment of choice (Table 1), with historical 5-year survival rate reported to be around 10 %. An individual patient data meta-analysis (Aupérin et al., 2010) including six randomized studies demonstrated 4.5 % absolute 5years OS increase with concurrent versus sequential treatment, even if at cost of increased severe esophagitis (4 %–18 %). Nevertheless, sequential chemotherapy followed by definitive radiotherapy may be considered an alternative valid option for elderly or frail patients with clinical comorbidities and ECOG PS 2 and is still largely adopted in real-world practice. Another meta-analysis showed that the use of cisplatin significantly increase response rate (RR) and patients' survival as compared to carboplatin (Hotte et al., 2004). Furthermore, third-generation agents (taxane or gemcitabine) were more effective and better tolerated than second-generation compounds (irinotecan, vindesine, mitomicin) (Yamamoto et al., 2010; Segawa et al., 2010). A prospective randomized study (Liang et al., 2017) compared cisplatin-etoposide versus carboplatin-paclitaxel in patients with unresectable, stage III NSCLC receiving concurrent chemoradiation. The results of this trial showed a not significant increase in both RR [73.7 % versus 64.5 % ($p = 0.21$)] and OS [median 23.3 versus 20.7 months (HR 0.76, 95 % CI 0.55–1.05; $p = 0.095$)] in favor of the cisplatin-etoposide regimen, along with a significant 15 % absolute 3-years survival improvement and similar toxicity, compared to carboplatin-paclitaxel. Conversely several other trials revealed a comparable efficacy between these two treatment regimes, with safety profile favouring carboplatin-paclitaxel (Steuer et al., 2017). The phase III PROCLAIM study (Senan et al., 2016) compared cisplatin-pemetrexed versus cisplatin-etoposide in nonsquamous histology, failing to show any difference, except for lower incidence of severe hematological toxicities in the pemetrexed arm. Based on these evidences a cisplatin-based combination is currently recommended as concurrent regimen in association to definitive radiotherapy (Table 1). For patients with stage IIIB (N3)-IIIC NSCLC, tumor molecular profiling including at least EGFR mutations, ALK and ROS1

rearrangements assessment should be performed in order to identify actionable alterations, which may be suitable for targeted treatments. (...)

6.2.2. Immunotherapy

Recently the prospective, randomized, phase III PACIFIC study compared the anti-PD-L1 monoclonal antibody durvalumab versus placebo, as consolidation therapy in patients with stage III unresectable NSCLC, after definitive concurrent chemoradiation, showing a significant PFS (HR 0.51, 95 % CI 0.41 – 0.63; $p = 0.001$) and OS (HR 0.68, 95 % CI 0.53 – 0.87; $p = 0.005$) improvement in patients treated with durvalumab. OS benefit was regardless of tumor PD-L1 expression levels at pre-specified cut-off of 25 % (PD-L1 ≥ 25 %: HR 0.46; PD-L1 < 25 %: HR 0.92) (Antonia et al., 2018). A subsequent, unforeseen, post-hoc explorative analysis, required by the European Medicines Agencies (EMA), revealed that patients without PD-L1 expression did not gain any survival benefit from consolidation immunotherapy (cutoff < 1 %: HR 1.36), thus leading to the subsequent approval of durvalumab in NSCLC patients with tumor PD-L1 ≥ 1 %. Conversely, patients with tumor PD-L1 negative or unknown are currently excluded from access to this curative-intent therapy. A survival update of this study has been recently presented at the 2019 American Association of Medical Oncology (ASCO) meeting (Gray et al., 2019), confirming a significant median OS benefit in favor of durvalumab (not reached versus 29.1 months, HR 0.69, 95 % CI 0.55 – 0.86) with about 15 % absolute 3-years survival improvement in the overall included population. However, the OS improvement continued to be limited only to patients with tumor PD-L1 expression ≥ 1 %, while no OS improvement has been observed in the subgroup with PD-L1 < 1 % (PD-L1 ≥ 1 %: HR 0.59; PD-L1 < 1 %: HR 1.14). Based on these data, for patients with unresectable stage III NSCLC who had partial response or stable disease (RECIST v1.1) after concurrent or sequential chemoradiation, and tumor PD-L1 ≥ 1 %, treatment consolidation with durvalumab for 12 months should be considered as treatment of choice (Fig. 3 and Table 1).

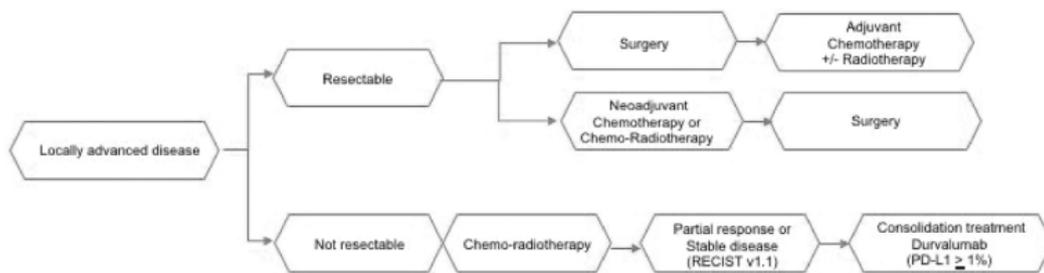


Fig. 3. Treatment of Locally Advanced NSCLC.

Referenzen:

- Antonia, S.J., Villegas, A., Daniel, D., et al., 2018. Overall Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697>.
- Aupérin, A., Le Péchoux, C., Rolland, E., et al., 2010. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 28, 2181–2190.
- Gray, J.E., Villegas, A.E., Daniel, D.B., et al., 2019. Three year overall survival update from the PACIFIC trial. *J. Clin. Oncol.* 37 (15_suppl), 8526.
- Hotte, K., Matsuo, K., Ueoka, H., et al., 2004. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 22 (19), 3852–3859 Oct 1.
- Segawa, Y., Kiura, K., Takigawa, N., et al., 2010. Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007. *J. Clin. Oncol.* 28 (20), 3299–3306 July 10.
- Senan, S., Brade, A., Wang, L.H., et al., 2016. PROCLAIM: randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-Cell lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 34 (9), 953–962 Mar 20.
- Steuer, C.E., Behera, M., Ernani, V., et al., 2017. Comparison of concurrent use of thoracic radiation with either carboplatin-paclitaxel or cisplatin-etoposide for patients with stage III non-small-Cell lung Cancer. A Systematic Review *JAMA Oncol.* 3 (8), 1120–1129 Aug 1.
- Yamamoto, N., Nakagawa, K., Nishimura, Y., et al., 2010. Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: west Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J. Clin. Oncol.* 28 (23), 3739–3745 Aug 10.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2022) am 17.11.2022

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
2	[mh ^"Lung Neoplasms"]
3	{OR #1-#2}
4	(((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung) OR pulmon*):ti,ab,kw
5	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
6	#4 AND #5
7	nsclc*:ti,ab,kw
8	{OR #3, #6-#7}
9	#8 with Cochrane Library publication date from Nov 2017 to present

Systematic Reviews in PubMed am 17.11.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[majr]
2	(((non[tiab]) AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
3	((((((((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 (#2 AND #3)
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR

#	Suchfrage
	review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
6	((#5) AND ("2017/11/01"[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])

Leitlinien in PubMed am 17.11.2022

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/drug therapy
3	Medical Oncology/methods/standards
4	(((non[tiab] AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
5	((((((((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]
6	lung[ti] AND #5
7	(#4 AND #5) OR #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(((#9) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane

#	Suchfrage
	database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.11.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al.** Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2022;40(12):1356-1384.
 2. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OL_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
 3. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie, Leitlinienreport 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLm_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
 4. **Passiglia F, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, Franchina T, et al.** Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: the 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;148:102862.
-
- [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.2016.01.0>

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

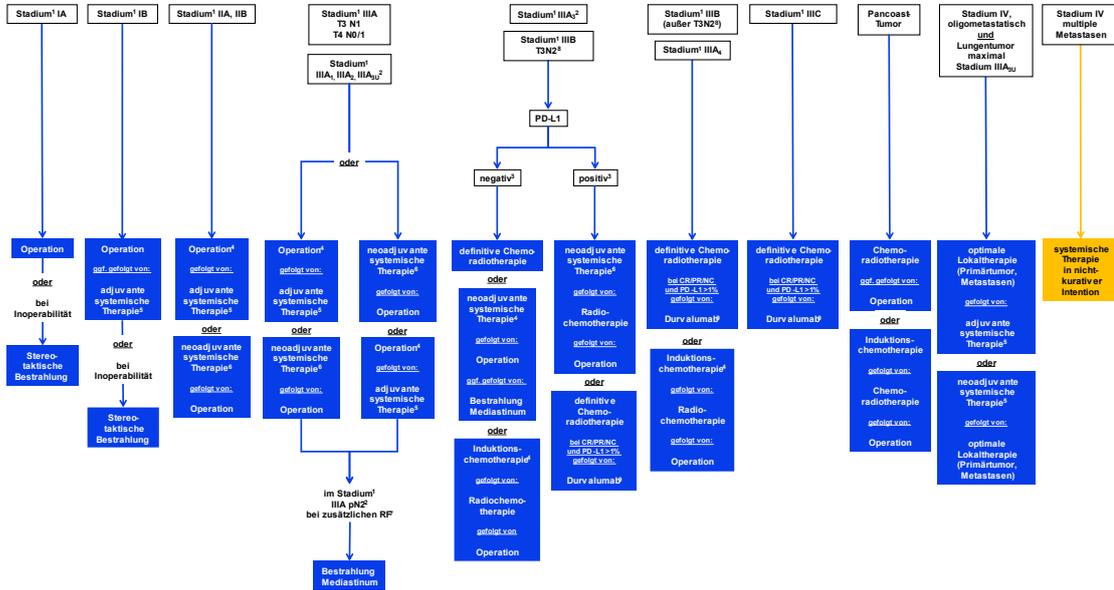
Verfahrens-Nr.: 2023-B-108

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)
Sachverständige	
Datum	09.06.2023

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
In der Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC im Stadium III gibt es derzeit keinen eigenen Standard für Pat. mit den EGFR-Mutationen del19 oder L858R. Der Standard orientiert sich an der PD-L1-Expression: <ul style="list-style-type: none"> - PD-L1-Expression $\geq 1\%$: Durvalumab - PD-L1-Expression $< 1\%$: keine weitere Therapie <p><u>Stand des Wissens</u></p> <p>Das Stadium III umfasst eine sehr heterogene Gruppe von Pat. Grundsätzlich besteht auch hier ein kurativer Therapieanspruch. Die 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIIA zwischen 15 und 40%, für das Stadium IIIB zwischen 5 und 10% [1, 2]. Vor allem Ausmaß und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen sind prognostisch relevant. Beim Lymphknotenstatus N2 des Stadiums IIIA ermöglicht die Subklassifikation nach Robinson eine Therapie in Abhängigkeit vom mediastinalen Lymphknotenbefall. Allerdings muss kritisch angemerkt werden, dass die Subklassifikation nach Robinson vor dem breiteren Einsatz sensitiver und spezifischer, bildgebender Verfahren wie der PET entstanden ist. Die Beratung in einem interdisziplinären Tumorboard ist unerlässlich, auch zur</p>

klinischen Einordnung der bildgebenden Befunde. Ein Algorithmus für die Primärtherapie ist in Abbildung 4 dargestellt.

Abbildung 1: Therapiestruktur für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC)



Legende: ——— kurativ intendierte Therapie; - - - - nicht-kurativ intendierte Therapie;

¹ klinische Stadien;

² Die Festlegung der individuellen Therapie soll in einem interdisziplinären Tumorboard unter Beteiligung aller diagnostisch und therapeutisch tätigen Disziplinen erfolgen;

³ negativ: PD-L1 <1%; positiv: PD-L1 ≥1%;

⁴ Operation – Überbegriff für alle Formen der Tumorresektion bzw. -ablation

⁵ die adjuvante systemische Therapie nach Resektion umfasst

- Platin-haltige Chemotherapie in den Stadien IIA – IIIA und
- bei EGFRmut (del 19, L858R) in den Stadien IB – IIIA: Osimertinib (zur Klassifikationsänderung von UICC 7. Edition bzw. nach UICC 8. Edition) und
- bei PD-L1-Expression auf Tumorzellen ≥50% in den Stadien IIA – IIIA bei EGFR/ALK Wildtyp: Atezolizumab;
- oder eine Kombination aus diesen Optionen

⁶ Platin-haltige Kombinationschemotherapie + Nivolumab, für abweichende Zulassungen in den jeweiligen Ländern siehe Arzneimittel Zulassungstatus.

⁷ zusätzliche Risikofaktoren: multipler N2-Befall und Kapselüberschreitung;

⁸ pT3 Kriterium aufgrund der Tumorgroße, Brustwandinfiltration oder einer Größe zwischen 5 -7 cm erfüllt

⁹ siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen; Zulassung in der Schweiz unabhängig vom PD-L1-Status

Eine der Optionen im Stadium III ist die definitive, kurativ intendierte, simultane Radiochemotherapie. Diese definitive Radiochemotherapie wird international als Standard angesehen. Der Wert einer konsolidierenden Chemotherapie nach Radiochemotherapie wurde bisher nicht belegt [3]. In einer randomisierten Studie bei Pat. im Stadium III mit nicht-resektablem Lungenkarzinom nach definitiver Radiochemotherapie führte die konsolidierende Immuntherapie mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Durvalumab zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,52; Median 11,2 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,71; Median 18,4 Monate) [4]. Die Zulassung der EMA ist begrenzt auf Pat. mit einer PD-L1-Expression ≥1%. Retrospektive Daten zeigen eine schlechtere Wirksamkeit von Durvalumab bei Tumoren mit aktivierender EGFR-Mutation [5]. Ob

solche Pat. anstatt von Durvalumab mit Osimertinib behandelt werden sollen, untersucht derzeit die LAURA Studie.

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? (Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Ja, relevant ist die Expression von PD-L1.

Referenzliste:

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, Dezember 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, November 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al.: Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell-Lung Cancer. N Engl J Med 377:1919-1929, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1709937](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937)
4. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al.: Cisplatin- Versus Carboplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-analysis. J Natl. Cancer Inst 99:847-857, 2007. DOI: [10.1093/jnci/djk196](https://doi.org/10.1093/jnci/djk196)
5. Aredo JV, Mambetsariev I, Hellyer JA et al.: Durvalumab for Stage III EGFR-Mutated NSCLC After Definitive Chemoradiotherapy. J Thor Oncol 16:1030-1041, 2021: DOI: [10.1016/j.jtho.2021.01.1628](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.1628)